

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, <AANVRAGER(S)>, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN,
NOORWEGEN EN IJSLAND**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u><Fantasiennaam> <Naam></u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Oostenrijk	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Oostenrijk	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Oostenrijk	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Oostenrijk	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Oostenrijk	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Oostenrijk	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Duitsland	Prograft	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Duitsland	Prograft	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Duitsland	Prograft	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
België	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Duitsland	Prograft	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

Cyprus	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cyprus	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Cyprus	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cyprus	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Cyprus	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cyprus	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Tsjechië	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tsjechië	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Tsjechië	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tsjechië	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Tsjechië	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tsjechië	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Tsjechië	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tsjechië	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

Duitsland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Duitsland	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Duitsland	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Duitsland	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Duitsland	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Denemarken	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Griekenland	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Griekenland	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Griekenland	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Griekenland	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Spanje	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanje	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanje	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanje	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Spanje	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanje	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Frankrijk	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrijk	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrijk	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrijk	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrijk	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Hongarije	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Hongarije	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Hongarije	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Hongarije	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Ierland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ierland	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Ierland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ierland	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Ierland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ierland	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Ierland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ierland	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Italië	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italië	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italië	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Italië	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italië	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italië	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograft	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograft	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograft	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograft	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Nederland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederland	Prograft	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Nederland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederland	Prograft	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Nederland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederland	Prograft	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Nederland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederland	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Noorwegen	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Noorwegen	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik

Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Slowakije	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Slowakije	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Slowakije	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Duitsland	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Slovenië	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenië	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Slovenië	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenië	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Denemarken	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
Verenigd Koninkrijk	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Verenigd Koninkrijk	Prograf	0,5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Verenigd Koninkrijk	Prograf	1 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Verenigd Koninkrijk	Prograf	5 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Verenigd Koninkrijk	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Verenigd Koninkrijk	Prograf	5 mg/ml	Concentraat voor oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik
------------------------	--	---------	---------	--	---------------------

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING(EN) VAN PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN PROGRAF / PROGRAFT CAPSULES, HARD, EN CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

Aangezien het oorspronkelijke geneesmiddel Prograft en aanverwante namen in de verschillende lidstaten van de Europese Unie niet dezelfde samenvatting van de productkenmerken (SPC) heeft en wegens uiteenlopende nationale besluiten, werd een harmonisatie van de SPC voor Prograft en aanverwante namen in heel Europa noodzakelijk.

De firma Fujisawa GmbH heeft in naam van alle houders van vergunningen voor het in de handel brengen (zie bijlage I) overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EEG van de Raad, als gewijzigd, harmonisatie aangevraagd van Prograft en aanverwante namen, 0,5, 1 en 5 mg harde capsules (oraal gebruik) en Prograft en aanverwante namen, 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie (intraveneus gebruik).

Kwaliteitsaspecten maken geen deel uit van de huidige arbitrageprocedure. De volgende aspecten met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid werden echter wel bestudeerd:

- Aspecten met betrekking tot de werkzaamheid

Niertransplantatie:

De werkzaamheid van tacrolimus voor niertransplantatie werd in een aantal studies met uiteenlopende behandelingsschema's onderzocht en kan tegenwoordig worden beschouwd als een geaccepteerde behandelingsoptie, zowel voor primaire immunosuppressie als voor reddingstherapie.

In diverse studies werd een klein aantal kinderen opgenomen, maar er is ook één gerandomiseerde gecontroleerde pediatrie studie (versus cyclosporine micro-emulsie en in combinatie met corticosteroiden en azathioprine) die 6 maanden duurde. Een van de problemen in verband met de renale indicatie bij kinderen is echter het gebrek aan gegevens over lange termijn. Dit moet worden opgelost met een verzoek om follow-up.

Harttransplantatie bij volwassenen:

Tacrolimus heeft zich ontwikkeld als een goed alternatief voor cyclosporine bij immunosuppressie na harttransplantatie. Dit is voornamelijk het gevolg van jarenlange ervaring met het geneesmiddel in verschillende centra in Europa en de VS. Gegevens uit het "Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation" (ISHLT) bevestigen de bevindingen van de kernstudie van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voor een eerste harttransplantatie alsook de resultaten van een reeks kleine, open, gerandomiseerde/niet-gerandomiseerde studies in enkele afzonderlijke centra. Op basis van deze gegevens lijkt de werkzaamheid van tacrolimus duidelijk vastgesteld te zijn.

Bij de behandeling van acute afstoting bleek het behandelingsschema met tacrolimus op histologische endomyocardiobiopsen de rejectiegraad significant te verbeteren of de rejectie helemaal te remmen. De meeste gegevens die deze indicatie ondersteunen zijn als verwacht retrospectief. Echter, in een scenario dat lijkt uit te lopen op retransplantatie of overlijden, is een meer open houding ten opzichte van de indicatie verantwoord.

Harttransplantatie bij pediatrie patiënten:

Gegevens over harttransplantatie bij kinderen zijn schaars wegens het kleine aantal transplantaties dat per jaar bij deze populatie wordt uitgevoerd. Het jaarverslag van het ISHLT is daarom een belangrijke bijdrage over de toepassing van harttransplantatie bij kinderen. Zoals blijkt uit de gepubliceerde

gegevens en uit het jaarverslag van het ISHLT, kan tacrolimus ciclosporine vervangen als primaire immunosuppressietherapie.

Bij de behandeling van acute afstoting bleek het behandelingsschema met tacrolimus op histologische endomyocardiobioten de rejectiegraad significant te verbeteren of de rejectie helemaal te remmen. De meeste gegevens die deze indicatie ondersteunen zijn als verwacht retrospectief. Echter, in een scenario dat lijkt uit te lopen op retransplantatie of overlijden, is een meer open houding ten opzichte van de indicatie verantwoord.

Levertransplantatie:

Er zijn consistente aanwijzingen uit tal van kleine en sommige middelgrote klinische studies dat tacrolimus een doeltreffend immunosuppressivum is bij gebruik als onderdeel van een onderhoudspolytherapie. Bij vergelijking met ciclosporine blijkt het een bescheiden voordeel te tonen in de werkzaamheid. Deze claim wordt ook ondersteund doordat een groter aantal patiënten voor de reddingstherapie overstapt van ciclosporine naar tacrolimus dan andersom. Het lijkt aangewezen te erkennen dat tacrolimus *de facto* wordt gebruikt in eerste lijn en bij reddingstherapie als immunosuppressivum bij levertransplantatie en deze therapeutische indicatie dus toe te kennen.

Andere allografts (longen, pancreas en darmen)

Doseringsaanbevelingen worden gegeven voor afstotingstherapie bij “andere allografts”. Deze doseringsaanbevelingen voor long-, pancreas- en darmtransplantatie zijn gebaseerd op beperkte prospectieve gegevens uit klinische studies.

Er werden verschillende wijzigingen aangebracht in de SPC, vooral betreffende de klinische indicaties (4.1) en de rubriek Dosering en wijze van toediening (4.2).

Bovendien werden resultaten uit de klinische farmacologie toegevoegd aan de rubrieken Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (4.4), Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie (4.5), en aan de rubriek met Farmacokinetische gegevens (5.2).

- Aspecten met betrekking tot de veiligheid

De veiligheidsgegevens voor tacrolimus zijn fragmentarisch en onzeker. De klinische studies voor andere indicaties dan lever- en niertransplantatie waren vaak kleinschalig en lijken vaak eerder het initiatief te zijn geweest van de onderzoeker dan van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. En ook de studies over lever- en niertransplantatie waren van bescheiden omvang.

Opgemerkt moet worden dat tacrolimus en ciclosporine waarschijnlijk sneller glucose-intolerantie en klinisch manifeste diabetes mellitus veroorzaken.

De gevolgen van immunosuppressie op lange termijn, namelijk infecties en tumorvorming, zullen waarschijnlijk met de tijd toenemen, maar dit aspect werd niet bestudeerd. Er zijn slechts anekdotische beschrijvingen van geïsoleerde patiënten of kleine aantallen patiënten met indicaties voor uiteenlopende transplantaties. Het veiligheidsprofiel op lange termijn van tacrolimus werd niet systematisch bestudeerd.

Er werd een aantal veranderingen aangebracht in verschillende rubrieken van de SPC. Aan de rubriek Contra-indicaties (4.3) werd niets veranderd. De formulering van de rubriek Zwangerschap en borstvoeding (4.6) werd enigszins aangepast voor meer duidelijkheid en met het oog op conformiteit met de richtsnoeren inzake de samenvatting van de productkenmerken. Inconsistente informatie in rubriek 4.6 (Zwangerschap en borstvoeding) en in rubriek 5.3 (Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek) werd verbeterd en er werd meer informatie opgenomen over mannelijke vruchtbaarheid. De rubriek Bijwerkingen (4.8) werd aangepast in overeenstemming met de

richtsnoeren inzake de samenvatting van de productkenmerken. De classificatie en terminologie werden gewijzigd overeenkomstig de systeem/orgaanklassen volgens de gegevensbank MedDRA.

Baten/risico-overwegingen

Op basis van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, is het CPMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Prograft en aanverwante namen gunstig is voor het gebruik ervan bij:

- Profylaxe van afstoting bij ontvangers van lever-, nier- of hartallografts.
- Behandeling van allograftafstoting die resistent is voor behandeling met andere immunosuppressiva.

De bij het begin van de verwijzing vastgestelde verschillen zijn opgelost.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

Overwegende dat,

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken als doel had,
- de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CHMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken wordt uiteengezet in bijlage III van het advies van het CHMP voor Prograft en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 0,5 mg capsules, hard

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1 mg capsules, hard

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg capsules, hard

[Zie bijlage I – Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantaat afstoting bij allogene lever, nier of hart transplaat ontvangers.

Behandeling van afstoting van allogene transplantaten die eerder zonder succes met andere immunosuppressieve geneesmiddelen werd behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met <(Fantasie) naam> vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegeruste medewerkers. Het geneesmiddel en eventuele wijzigingen in de immunosuppressieve therapie dienen alleen te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in immunosuppressieve therapie en behandeling van transplantatiepatiënten.

Algemene overwegingen

Onderstaande aanbevolen aanvangsdoseringen dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd. De dosering van <(Fantasie) naam> dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, waarbij tacrolimus bloedconcentraties mede in ogenschouw dienen te worden genomen (zie verder voor aanbevolen volbloed dalconcentraties). Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regiem te worden overwogen.

<(Fantasie) naam> kan intraveneus en oraal worden toegediend. In het algemeen kan met orale toediening van <(Fantasie) naam> worden begonnen; indien noodzakelijk via een intranasale maagsonde na de inhoud van de capsules in water te hebben opgelost.

<(Fantasie) naam> wordt in de initiële postoperatieve fase doorgaans in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De <(Fantasie) naam> dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regiem variëren.

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt de dagelijkse dosis, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds) in te nemen. Capsules dienen direct na uitname uit de blisterverpakking te worden ingenomen. De capsules dienen met vloeistof (bij voorkeur water) te worden ingenomen.

De capsules dienen in het algemeen op een lege maag of tenminste 1 uur voor of 2-3 uur na de maaltijd te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2).

Duur van de behandeling

Ter onderdrukking van transplantatafstoting moet immunosuppressie worden gehandhaafd; in verband hiermee kan geen indicatie over de duur van de orale behandeling worden gegeven.

Doseringsaanbevelingen – Levertransplantatie

Profylaxe van transplantaat afstoting – volwassenen

De aanvangsdosering van orale toediening bedraagt 0,10 - 0,20 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient circa twaalf uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,01 - 0,05 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Profylaxe van transplantaat afstoting – kinderen

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,05 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering <(Fantasie) naam> gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve co-medicatie te staken en door te gaan met <(Fantasie) naam> monotherapie. Door verbetering van de conditie van de patiënt kan na de transplantatie de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting – volwassenen en kinderen

Verhoging van de dosis <(Fantasie) naam>, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono- of polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen. Als zich toxische verschijnselen voordoen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van <(Fantasie) naam> te worden verlaagd.

Bij conversie naar <(Fantasie) naam> dient met de aanbevolen dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

Voor conversie van patiënten van ciclosporine naar <(Fantasie) naam> wordt verwezen naar de rubriek 'Doseringsaanbevelingen bij speciale patiëntenpopulaties - alle indicaties'.

Doseringsaanbevelingen – Niertransplantatie

Profylaxe van transplantaat afstoting – volwassenen

De aanvangsdosering van orale toediening bedraagt 0,20-0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,05 - 0,10 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Profylaxe van transplantaat afstoting – kinderen

De aanvangsdosering van de orale toediening 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,075 - 0,100 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering <(Fantasie) naam> gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve co-medicatie te staken, leidend tot <(Fantasie) naam> dual-therapie. Door verbetering van de conditie van de patiënt kan na de transplantatie de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen

Verhoging van de dosis <(Fantasie) naam>, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono- of polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen. Indien zich toxische verschijnselen voordoen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van <(Fantasie) naam> te worden verlaagd.

Bij conversie van patiënten naar <(Fantasie) naam> dient met de aanbevolen dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

Voor conversie van patiënten van ciclosporine naar <(Fantasie) naam> wordt verwezen naar de rubriek 'Dosering bij speciale patiëntenpopulaties - alle indicaties'.

Doseringsaanbevelingen – Harttransplantatie

Profylaxe van transplantaat afstoting – volwassenen

<(Fantasie) naam> kan worden toegepast in combinatie met antilichaaminductie (hetgeen een vertraagde start met <(Fantasie) naam> therapie mogelijk maakt) of, in klinisch stabiele patiënten, zonder antilichaaminductie.

Na antilichaaminductie dient met een orale aanvangsdosering van 0,075 mg <(Fantasie) naam>/kg/dag te worden begonnen, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 5 dagen na de operatie te worden gestart, zodra de klinische toestand van de patiënt is gestabiliseerd. Indien de klinische toestand orale toediening niet toelaat, dient intraveneuze therapie met 0,01 tot 0,02 mg/kg/dag als een continu 24 uren infuus geïnitieerd te worden.

Een alternatieve behandelstrategie is gepubliceerd waarbij binnen 12 uur na transplantatie met de orale toediening van tacrolimus werd gestart. Deze behandeling was voorbehouden aan patiënten zonder orgaanfalen (b.v. nierfalen). Er werd een initiële tacrolimus dosis van 2 tot 4 mg per dag gebruikt in combinatie met mycophenolaat mofetil en corticosteroiden of in combinatie met sirolimus en corticosteroiden.

Profylaxe van transplantaat afstoting – kinderen

<(Fantasie) naam> is toegepast in combinatie met en zonder antilichaaminductie bij harttransplantatie bij kinderen. Bij patiënten zonder antilichaaminductie wordt een intraveneuze aanvangsdosering van 0,03-0,05 mg/kg/dag als continu 24-uurs infuus aanbevolen teneinde een volbloedconcentratie van 15-25 ng/ml te bereiken. Patiënten dienen zo spoedig als klinisch mogelijk op orale therapie te worden overgezet. De eerste orale dosis dient 0,30 mg/kg/dag te bedragen en dient 8-12 uur na staken van de intraveneuze therapie te worden gestart.

Na antilichaaminductie dient, als de toediening van <(Fantasie) naam> oraal wordt gestart, te worden begonnen met een dosering van 0,10-0,30 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds).

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering <(Fantasie) naam> gewoonlijk worden verlaagd. Door verbetering van de conditie van de patiënt kan na de transplantatie de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen

Verhoging van de dosis <(Fantasie) naam>, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono- of polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen. Bij conversie van volwassenen naar <(Fantasie) naam> dient te worden begonnen met een orale aanvangsdosering van 0,15 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Bij conversie van kinderen naar <(Fantasie) naam> dient met een orale aanvangsdosering van 0,20-0,30 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds) te worden gestart.

Voor conversie van patiënten van ciclosporine naar <(Fantasie) naam> wordt verwezen naar de rubriek 'Dosering bij speciale patiëntenpopulaties - alle indicaties'.

Doseringsaanbevelingen – Afstotingstherapie, andere transplantaten

De doseringaanbevelingen voor long, pancreas en darm transplantatie zijn gebaseerd op een beperkte hoeveelheid prospectieve data uit klinisch onderzoek. Bij longtransplantatiepatiënten is <(Fantasie) naam> met een orale aanvangsdosering van 0,10-0,15 mg/kg/dag gegeven, bij pancreastransplantatiepatiënten bedroeg de orale aanvangsdosering 0,2 mg/kg/dag en bij darm transplantatie patiënten bedroeg de orale aanvangsdosering 0,3 mg/kg/dag.

Dosering bij speciale patiëntenpopulaties – alle indicaties

Patiënten met gestoorde leverfunctie

Verlaging van de dosis kan nodig zijn bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie om de dalbloedconcentraties binnen de aanbevolen marges te houden.

Patiënten met gestoorde nierfunctie

Daar de nierfunctie geen invloed op de farmacokinetiek van tacrolimus heeft, zullen op grond hiervan geen doseringsaanpassingen noodzakelijk zijn. Echter, gezien de potentiële nefrotoxiciteit van

tacrolimus wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren, inclusief seriële metingen van creatinineconcentratie, berekening van de creatinineklaring en bepaling van het urinevolume.

Kinderen

Over het algemeen hebben kinderen een 1½ -2 maal hogere dosering nodig dan volwassenen om dezelfde bloedconcentraties te bereiken.

Oudere patiënten

Op dit ogenblik zijn er geen aanwijzingen om aan te nemen dat bij oudere patiënten de dosering moet worden aangepast.

Conversie van ciclosporine

Voorzichtigheid is geboden bij de conversie van ciclosporine naar <(Fantasie) naam> gebaseerde behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.5). Behandeling met <(Fantasie) naam> kan worden gestart na overweging van de ciclosporine bloedconcentraties en de klinische conditie van de patiënt. Bij verhoogde ciclosporine concentraties dient toediening van <(Fantasie) naam> te worden uitgesteld. In praktijk wordt 12-24 uur na staken van ciclosporine met <(Fantasie) naam> therapie gestart. Na conversie dient de bloedconcentratie van ciclosporine worden gevolgd, daar de klaring van ciclosporine kan zijn veranderd.

Aanbevelingen ten aanzien van de beoogde volbloed-dalconcentraties

De dosering dient bij iedere individuele patiënt primair te worden gebaseerd op de beoordeling van klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid.

Als hulp bij de bepaling van de optimale dosering zijn er verschillende immunoassay-methoden beschikbaar om de volbloed-concentraties van tacrolimus te bepalen, waaronder een semi-geautomatiseerde 'microparticle enzyme immunoassay' (MEIA). Vergelijking van concentraties in gepubliceerde literatuur met die van klinische patiënten dient met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden ondernomen. In de huidige klinische praktijk worden volbloedconcentraties met behulp van immunoassay methoden bepaald.

Gedurende de periode na transplantatie dienen controles van de bloeddalconcentraties van tacrolimus te worden uitgevoerd. Bij orale toediening dienen de bloeddalconcentratie monsters ongeveer 12 uur na de laatste dosis, net voor de volgende dosis, te worden afgenomen. De frequentie van bloedconcentratie bepalingen dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Daar <(Fantasie) naam> een geneesmiddel is met een langzame klaring dient er rekening mee te worden gehouden dat veranderingen in bloedspiegels pas enige dagen na dosis aanpassing meetbaar zijn. Dalconcentratie bepalingen dienen in de vroege fase na transplantatie circa tweemaal per week te worden uitgevoerd, en vervolgens periodiek gedurende de onderhoudstherapie. De bloeddalconcentratie dient tevens na een aanpassing van de dosering, na overschakeling op een ander immunosuppressivum en na gelijktijdige toediening van stoffen die mogelijk de tacrolimus volbloedconcentratie kunnen veranderen (zie rubriek 4.5) wordt het volgen van de bloeddalconcentraties aangeraden.

Analyse van klinische studies duidt aan dat het merendeel van de transplantatiepatiënten met succes kan worden behandeld met tacrolimus bloeddalconcentraties beneden de 20 ng/ml. Het is noodzakelijk de klinische toestand van de patiënt in ogenschouw te nemen bij het interpreteren van de volbloedconcentraties.

In de klinische praktijk zijn de volbloed dalconcentraties in de vroege fase post transplantatie over het algemeen tussen 5-20 ng/ml bij levertransplantatiepatiënten en tussen 10-20 ng/ml bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Gedurende de onderhoudstherapie zijn bij zowel lever-, hart- als niertransplantatiepatiënten de bloedconcentraties in het algemeen tussen de 5-15 ng/ml.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor tacrolimus of andere macroliden.

Overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende de vroege fase post transplantatie dient controle van de volgende parameters routinematig te worden uitgevoerd: bloeddruk, ECG, neurologische- en visuele status, nuchtere bloedglucoseconcentraties, bloedwaarden elektrolyten (in het bijzonder kalium), lever- en nierfunctietesten, hematologische parameters, bloedstollingsbepalingen en plasma-eiwitbepalingen.

Indien klinisch relevante afwijkingen van deze parameters worden waargenomen, dient aanpassing van het immunosuppressieve regiem te worden overwogen.

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten of andere fytotherapeutica dienen gedurende therapie met <(Fantasie) naam> te worden vermeden vanwege het risico van interacties die tot verlaging van tacrolimus bloedspiegels en een verminderde klinische effectiviteit van tacrolimus leiden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Aangezien de bloedspiegels van tacrolimus aanzienlijk kunnen veranderen tijdens episodes van diarree wordt extra monitoren van de tacrolimus concentratie aangeraden tijdens episodes van diarree.

Gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus dient te worden vermeden en voorzichtigheid is geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die voorheen met ciclosporine zijn behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Ventriculaire- en septumhypertrofie, gerapporteerd als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen. Het merendeel van de gevallen was reversibel en betrof doorgaans kinderen met tacrolimus bloeddalconcentraties, die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen waarden. Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico op deze klinische conditie verhogen zijn onder andere het vooraf bestaan van een hartaandoening, corticosteroïdgebruik, hypertensie, nier- en/of lever dysfunctie, infecties, volumeoverbelasting en oedeem. Dergelijke risicopatiënten, en met name jonge kinderen en patiënten die een substantieel hogere dosering immunosuppressiva krijgen, dienen regelmatig gemonitord te worden gebruikmakende van procedures zoals echocardiografie, pre- en post transplantatie ECG (b.v. op maand drie en vervolgens op maand 9-12). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van <(Fantasie) naam> of overschakeling op een ander immunosuppressivum te worden overwogen. Tacrolimus kan het QT interval verlengen maar momenteel is er geen substantieel bewijs beschikbaar dat Torsades de Pointes veroorzaakt kan worden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de diagnose, of verdenking op congenitaal verlengd QT syndroom.

Er zijn meldingen van de ontwikkeling van Epstein-Barr virus (EBV) gerelateerde lymfoproliferatieve ziekten bij met <(Fantasie) naam> behandelde patiënten. Patiënten overgezet naar <(Fantasie) naam> dienen geen gelijktijdige antilymfocyten behandeling te ondergaan. Van zeer jonge (< 2 jaar) EBV-VCA- negatieve kinderen is gerapporteerd dat zij een groter risico op de ontwikkeling van een lymfoproliferatieve ziekte lopen. Daarom dient in deze patiëntengroep de status van de EBV-VCA serologie te worden vastgesteld alvorens met de <(Fantasie) naam> behandeling te beginnen. Zorgvuldige monitoring met behulp van EBV-PCR gedurende de therapie wordt aanbevolen. Een positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aanwezig zijn maar hoeft niet persé een indicatie van een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom te zijn.

Zoals met andere immunosuppressiva dient, met het oog op potentiële maligne veranderingen van de huid, blootstelling aan zon- en UV-licht beperkt te blijven door beschermende kleding te dragen en door zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Zoals bij andere potente immunosuppressieve middelen is het risico op secundaire kanker onbekend (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabole interacties

Systemisch beschikbare tacrolimus wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen voor metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen (inclusief kruidengeneesmiddelen) waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van tacrolimus verhogen of verlagen. Daarom wordt aanbevolen de tacrolimus bloedconcentratie te volgen wanneer zulke substanties gelijktijdig worden gebruikt, en zo nodig de dosis tacrolimus zo aan te passen dat de bloedspiegel onveranderd blijft (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Remmers van het metabolisme

Klinische is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat zij de tacrolimus bloedspiegels verhogen: Sterke interacties zijn waargenomen met de antimycotica ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol, het macrolide erytromycine en HIV proteaseremmers (zoals ritonavir). Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist in bijna alle patiënten reductie van de dosis tacrolimus. Zwakkere interacties zijn waargenomen met clotrimazol, claritromycine, josamycine, nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil, danazol, ethinylestradiol, omeprazol en nefazodon. Op grond van *in vitro* studies kunnen de volgende CYP3A4 remmers mogelijk het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden: bromocriptine, cortison, dapsone, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytoïne, miconazol, midazolam, nilvadipine, norethindron, kinidine, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycine. Het gebruik van grapefruitsap dient te worden vermeden omdat hiervan bekend is dat het de bloedspiegel van tacrolimus kan verhogen.

Inductoren van het metabolisme

Klinisch is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat ze de tacrolimus bloedspiegel verlagen: Sterke interacties zijn waargenomen met rifampicine, fenytoïne en St. Janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist in bijna alle patiënten een dosisverhoging van tacrolimus. Klinisch relevante interacties zijn ook waargenomen met fenobarbital. Van onderhoudsdoseringen met corticosteroïden is aangetoond dat ze tacrolimusbloedspiegels verlagen. Hoge doses prednisolon of methylprednisolon zoals gebruikt bij de behandeling van een acute afstotingsperiode kunnen de tacrolimusbloedspiegel zowel verhogen als verlagen. Carbamazepine, metamizol en isoniazide kunnen in potentie de tacrolimus bloedspiegels verlagen.

Invloed van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Tacrolimus is een remmer van CYP3A4 en daarom kan bij gelijktijdige toediening van andere door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen het metabolisme van deze geneesmiddelen veranderen. De halfwaardetijd van ciclosporine wordt verlengd bij gelijktijdig gebruik met tacrolimus. Bovendien kunnen zich synergistische/additieve nefrotoxische effecten voordoen. Daarom is gelijktijdige toediening van ciclosporine en tacrolimus gecontraïndiceerd en dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten die voorheen met ciclosporine werden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Tacrolimus verhoogt de plasmaconcentratie van fenytoïne.

Aangezien tacrolimus de klaring van steroïdengebaseerde contraceptiva kan verminderen en daardoor tot een verhoogde hormoon blootstelling kan leiden, dient in verband hiermee bijzondere aandacht te worden geschonken aan de keuze van contraceptieve maatregelen.

Er is slechts een beperkte hoeveelheid kennis beschikbaar over interacties tussen tacrolimus en statines. De beschikbare gegevens suggereren dat de farmacokinetiek van statines grotendeels onveranderd blijft bij gelijktijdige toediening van tacrolimus.

Uit dierstudies blijkt dat tacrolimus de klaring van fenobarbital en antipyrine kan verminderen en daarmee de halfwaardetijd kan verhogen.

Andere interacties die tot klinisch schadelijke effecten hebben geleid

Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn (zoals b.v. met aminoglycosiden, gyraseremmers, vancomycine, cotrimoxazol, NSAID's, ganciclovir of aciclovir) kan deze effecten versterken.

Verhoogde nefrotoxiciteit is waargenomen in combinatie met amfotericine B of ibuprofen.

Daar tacrolimus in verband wordt gebracht met hyperkaliëmie of eventueel reeds aanwezige hyperkaliëmie kan verhogen, dient het gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica (b.v. amiloride, triamteren of spironolacton) te worden vermeden.

Immunosuppressiva kunnen effect hebben op de reactie op vaccinatie, en vaccinatie gedurende gebruik van tacrolimus kan minder effectief blijken. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden.

Gegevens over eiwitbinding

Tacrolimus wordt uitgebreid aan plasma-eiwitten gebonden. Er dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met andere sterk plasma-eiwit gebonden geneesmiddelen (zoals b.v. NSAIDs, orale anticoagulantia of orale antidiabetica).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Uit humane gegevens blijkt dat tacrolimus de placenta kan passeren. Gelimiteerde beschikbare gegevens van transplantatiepatiënten laat, in vergelijking met andere immunosuppressiva, geen verhoogd risico op complicaties van het verloop en uitkomst van de zwangerschap bij het gebruik van tacrolimus zien. Vooralsnog zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens bekend. Gezien de noodzaak tot behandeling kan tacrolimus overwogen worden bij zwangere vrouwen indien er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de verkregen voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. In het geval bij *in utero* blootstelling wordt aangeraden de nieuwgeborene te monitoren op potentiële bijwerkingen van tacrolimus (in het bijzonder effecten op de nieren). Er is risico op vroeggeboorte (<37 weken) en tevens op hyperkalemie bij de nieuwgeborene welke echter spontaan normaliseert.

Bij ratten en konijnen veroorzaakt tacrolimus embryofoetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.3). Tacrolimus beïnvloed mannelijke fertiliteit bij ratten (zie sectie 5.3).

Borstvoeding

Humane gegevens laten zien dat tacrolimus uitgescheiden wordt in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op pasgeborenen niet kunnen worden uitgesloten, dienen vrouwen die een <(Fantasie) naam> behandeling ondergaan geen borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Tacrolimus kan visuele en neurologische stoornissen veroorzaken. Dit effect kan worden versterkt wanneer <(Fantasie) naam> in combinatie met alcohol wordt gebruikt.

4.8 Bijwerkingen

Het bijwerkingenprofiel van immunosuppressiva is vaak moeilijk vast te stellen ten gevolge van de onderliggende aandoening en het gebruik van meerdere medicijnen.

Veel van de hieronder weergegeven bijwerkingen zijn reversibel en/of reageren op dosisverlaging. Orale toediening lijkt met minder bijwerkingen te zijn geassocieerd intraveneus gebruik.

De hieronder genoemde bijwerkingen zijn gerangschikt naar orgaansysteem en in aflopende volgorde frequentie van incidentie: Zeer vaak (>1/10), Vaak (>1/100, <1/10), Soms (>1/1.000, <1/100), Zelden (>1/10.000, <1/1.000) en Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zoals bekend bij andere krachtige immunosuppressiva, zijn patiënten die behandeld worden met tacrolimus tevens regelmatig verhoogd vatbaar voor infecties (viraal, bacterieel, fungaal, protoaal). Het verloop van reeds bestaande infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen voorkomen.

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd

Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan lopen een verhoogd risico op maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasma's, inclusief EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen en huidmaligniteiten zijn in verband met tacrolimus therapie gerapporteerd.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak:	anemie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytose, afwijkende rode bloedcel analyse
Soms:	coagulatiestoornissen, afwijkende coagulatie en bloedings analyse, pancytopenie, neutropenie
Zelden:	thrombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische- en anafylactische reacties zijn waargenomen bij patiënten die tacrolimus gebruiken (zie rubriek 4.4).

Endocriene aandoeningen

Zelden: hirsutisme

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: hyperglycemie, diabetes mellitus, hyperkaliëmie

Vaak: hypomagnesemie, hypofosfatemie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hyponatremie, hypervolemie, hyperuricemie, verminderde eetlust, anorexia, metabole acidosis, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, andere stoornissen in de electrolythuishouding

Soms: dehydratie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie, hypoglycemie

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slapeloosheid

Vaak: symptomen van angst, verwardheid en desoriëntatie, depressie, depressieve gevoelens, stemmingsafwijkingen en stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, geestelijke gestoordheid

Soms: psychische gestoordheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: tremor, hoofdpijn

Vaak: convulsies, verminderd bewustzijn, sensibiliteit- en gevoelsstoornissen, perifere neuropathie, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, zenuwstelselaandoeningen

Soms: coma, hersenbloedingen en beroertes, verlamming en parese, encefalopathie, spraak- en taalstoornissen, amnesie

Zelden: hypertonie

Zeer zelden: myasthenie

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien, fotofobie, oogaandoeningen

Soms: cataract

Zelden: blindheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: oorsuizen

Soms: gehoorsverlies

Zelden: neuropsensorisch gehoorsverlies

Zeer zelden: doofheid

Hartaandoeningen

Vaak: ischemische coronaire arterie aandoeningen, tachycardie

Soms: ventriculaire arritmie en hartstilstand, hartfalen, cardiomyopathien, ventriculaire hypertrofie, supraventriculaire arritmie, hartkloppingen, abnormaal ECG, abnormale pols en hartslag

Zelden: pericardiale effusie

Zeer zelden: abnormaal echocardiogram

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypertensie

Vaak: bloedingen, thromboembolische en ischemische voorvallen, perifere vasculaire aandoeningen, vasculair hypotensieve aandoeningen

Soms: infarct, diep veneuze trombose in het been, shock

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak:	dyspnoe, parenchymale long afwijkingen, pleurale effusie, faryngitis, hoesten, neusverstopping en ontstekingen
Soms:	ademhalingsstoornissen, ademhalingswegstoornissen, astma
Zelden	acute respiratoire distress syndroom

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak:	diarree, misselijkheid
Vaak:	ontstekingsreacties van het maagdarmstelsel, gastrointestinale ulceratie en perforatie, gastrointestinale bloedingen, stomatitis en zweervorming, ascites, braken, gastrointestinale en abdominale pijn, tekenen en symptomen van slechte spijsvertering, constipatie, flatulentie, opzwellen en vergroting, zachte ontlasting, maagdarm klachten
Soms:	adynamische ileus, peritonitis, acute en chronische pancreatitis, verhoogd bloedamylase, gastro-oesofageale reflux ziekte, verstoorde maaglediging
Zelden:	onvolledige ileus, pseudocysten in de pancreas

Lever- en galaandoeningen

Vaak:	lever enzym en functie afwijkingen, galstuwning en geelzucht, hepatocellulaire schade en hepatitis, galgangontsteking
Zelden:	trombose van de leverarterie, vena-occlusieve leverziekte
Zeer zelden:	leverfalen, galgang stenose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak:	pruritis, uitslag, alopecia, acne, toenemend zweten
Soms:	dermatitis, lichtovergevoeligheid
Zelden:	toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)
Zeer zelden:	syndroom van Stevens-Johnson

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak:	gewrichtspijn, spierkrampen, pijn in de ledematen, rugpijn
Soms:	gewrichtsklachten

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak:	nierfunctiestoornissen
Vaak:	nierfalen, acuut nierfalen, oligurie, tubulair necrose, toxische nefropathie, problemen met urineren, blaas en urethra symptomen
Soms:	anurie, hemolitisch uremisch syndroom
Zeer zelden:	nefropathie, hemoragische cystitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms:	pijnlijke menstruatie en uterine bloedingen
-------	---

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:	asthenie, koorts, oedeem, pijn en onbehagen, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, gewichts toename, verstoorde gewaarwording van de lichaamstemperatuur
Soms:	multi-orgaanfalen, griepachtige verschijnselen, temperatuur intolerantie, gewaarwording van een drukkend gevoel op de borst, zenuwachtig gevoel, abnormaal gevoel, verhoogd lactaat dehydrogenase in het bloed, gewichtsafname
Zelden:	dostig, vallen, strakke borstkas, verminderde mobiliteit, zweren
Zeer zelden:	toename vetweefsel

Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Vaak:	primaire transplantaat dysfunctie
-------	-----------------------------------

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering. In een enkele gevallen is melding gemaakt van accidentele overdosering waarbij de volgende verschijnselen werden waargenomen: tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie, verhoogde BUN en verhoogde serumcreatinine concentraties en verhoogde alanineaminotransferase concentraties.

Een specifiek antidotum voor <(Fantasie) naam> therapie is niet beschikbaar. Indien overdosering wordt vastgesteld, dienen algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen te worden uitgevoerd.

Gebaseerd op het hoge moleculaire gewicht, de matige water-oplosbaarheid en sterke erythrocyten en plasma-eiwit binding is het niet te verwachten dat tacrolimus dialyseerbaar is. Bij patiënten met zeer hoge tacrolimus plasma concentraties werden hemofiltratie en hemodiafiltratie toegepast, waarbij de tacrolimus concentraties aanzienlijk verminderd werden. In geval van een orale intoxicatie kan maagspoelen en/of het gebruik van adsorbentia (zoals geactiveerde kool) van nut zijn als deze kort na de inname worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: macrolide immunosuppressief middel, ATC-code: L04A A05

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

De effecten van tacrolimus spelen zich op moleculair niveau waarschijnlijk af als gevolg van een binding aan een cytosolisch eiwit (FKBP12), dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de stof. Het FKBP12-tacrolimus complex wordt specifiek en competitief aan calcineurine gebonden, dat hierdoor wordt geremd leidend tot de blokkade van de calcium-afhankelijke T-cel signaaloverdracht, hetgeen de transcriptie van een specifieke set lymfokinegenen voorkomt.

Tacrolimus is een zeer krachtig immunosuppressivum, waarvan de werking in zowel *in vitro* als *in vivo* experimenten is aangetoond.

Tacrolimus remt in het bijzonder de vorming van cytotoxische lymfocyten, die voornamelijk verantwoordelijk zijn voor de afstoting van het transplantaat. Tacrolimus onderdrukt zowel de T-cel activatie en de T-helpercel afhankelijke B-cel proliferatie, als de vorming van lymfokinen (zoals interleukine -2, -3 en γ -interferon) en de expressie van de interleukine-2-receptor.

Gepubliceerde gegevens betreffende andere primaire orgaantransplantaties

<(Fantasie) naam> heeft zich ontwikkeld tot een geaccepteerde behandeling als primair immunosuppressivum na pancreas-, long- en darmtransplantatie. In gepubliceerde prospectieve studies is tacrolimus als primair immunosuppressivum bij ongeveer 175 longtransplantatiepatiënten, 475 pancreastransplantatiepatiënten en 630 darmtransplantatiepatiënten onderzocht. In zijn algemeenheid is het veiligheidsprofiel, zoals beschreven in deze gepubliceerde studies, vergelijkbaar met dat wat werd gevonden in de grote studies gedaan bij primaire lever-, nier- en harttransplantatie. De werkzaamheid van tacrolimus zoals gevonden in de meest omvangrijke studies worden hierna per indicatie samengevat.

Longtransplantatie

Een interim analyse van een recente multicenterstudie omvat 110 patiënten die 1:1 waren gerandomiseerd op óf tacrolimus óf ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,01-0,03 mg/kg/dag en als orale toediening 0,05-0,3 mg/kg/dag. In het eerste jaar na transplantatie werd in de tacrolimusgroep in vergelijking met de ciclosporinegroep, een lagere incidentie van acute resectie episodes (11,5% vs. 22,6%) en van chronische resectie alsmede van bronchiolitis obliterans (2,86% vs. 8,57%) gevonden. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 80,8% en in de ciclosporinegroep 83% (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

In een gerandomiseerde studie werden 66 patiënten met tacrolimus behandeld en 67 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdoering van 0,025 mg/kg/dag en als orale toediening 0,15 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een

dalvolbloedconcentratie van 10-20 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 83% en in de ciclosporinegroep 71% en de tweejaarsoverleving resp. 76% en in de ciclosporinegroep 66%. Acute resectie episodes per 100 patiëntdagen kwamen numeriek minder voor in de tacrolimusgroep (0,85 episodes) dan in de ciclosporinegroep (1,09 episodes). Bronchiolitis obliterans ontwikkelde zich in 21,7% van de patiënten in de tacrolimusgroep tegen 38,0% in de ciclosporinegroep ($p=0,025$). Significant meer met ciclosporine behandelde patiënten ($n=13$) moesten naar tacrolimus worden geconverteerd dan tacrolimus behandelde patiënten naar ciclosporine ($n=2$) ($p=0,02$) (van Keenan e.a., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

In een additionele gerandomiseerde studie in twee centra werden 26 patiënten met tacrolimus behandeld en 24 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,05 mg/kg/dag en als orale toediening 0,1-0,3 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie van 12-15 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 73,1% en in de ciclosporinegroep 79,2%. Na 6 maanden en na 1 jaar was de afwezigheid van acute resectie in de tacrolimusgroep hoger dan in de ciclosporinegroep (resp. 57,7% vs. 45,8% en 50 % vs. 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

De drie studies tonen een overeenkomstige overleving, terwijl de incidentie van acute resectie numeriek lager was met tacrolimus. Tevens werd in een van de studies met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gevonden.

Pancreastransplantatie

In een multicenter studie werden 205 patiënten ingesloten die een gelijktijdige nier-pancreastransplantatie ondergingen. Zij werden gerandomiseerd over tacrolimusbehandeling ($n=103$) of ciclosporinebehandeling ($n=102$). De orale aanvangsdosering van tacrolimus bedroeg 0,2 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie van 8-15 ng/ml op dag 5 werd bereikt en van 5-10 ng/ml na 6 maanden. De pancreas overlevingskansen was na 1 jaar met tacrolimus significant hoger: 91,3% versus 74,5% met ciclosporine ($p<0,0005$), terwijl de overlevingskans van het niertransplantaat gelijk was in beide groepen. In totaal werden 34 patiënten van ciclosporine naar tacrolimus geconverteerd, terwijl slechts 6 tacrolimus-behandelde patiënten een andere immunosuppressieve therapie nodig hadden (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Dunnedarmtransplantatie

Gepubliceerde klinische ervaring met primair gebruik van <(Fantasie) naam> bij dunnedarmtransplantatie van een onderzoekscentrum toont de overlevingskans van het transplantaat bij 155 patiënten (65 enkel dunnedarmtransplantatie, 75 lever en dunnedarm en 25 multiorgaan) van 75% na 1 jaar, 54% na 5 jaar en 42% na 10 jaar bij behandeling met tacrolimus en prednison. In de beginjaren bedroeg de orale tacrolimus dosis 0,3 mg/kg/dag. Er was, met het toenemen van de ervaring gedurende 11 jaar een continue verbetering van het resultaat zichtbaar. Hiertoe droegen diverse innovaties bij, zoals technieken voor het vroegtijdig opsporen van Epstein-Barr virus (EBV) en CMV infecties, beenmergboostering, het gebruik van de interleukine-2 antagonist daclizumab, lagere aanvangsdoseringen tacrolimus met als doel dalvolbloeddalconcentraties van 10-15 ng/ml en meer recentelijk transplantaatbestraling (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

In de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd. Na orale toediening van <(Fantasie) naam> capsules worden maximale bloedconcentraties (C_{max}) van tacrolimus binnen ongeveer 1-3 uur bereikt. In sommige patiënten lijkt tacrolimus continu over een langere periode geresorbeerd te worden, hetgeen tot een relatief vlak absorptieprofiel leidt. De biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt tussen de 20% en 25%.

Bij levertransplantatiepatiënten werd bij orale toediening (0,30 mg/kg/dag), binnen gemiddeld drie dagen in de meerderheid van de patiënten steady state concentraties van <(Fantasie) naam> bereikt. In gezonde vrijwilligers is aangetoond dat <(Fantasie) naam> 0,5 mg, <(Fantasie) naam> 1 mg en <(Fantasie) naam> 5 mg capsules, hard, bioequivalent zijn wanneer een gelijke dosis wordt toegediend.

De snelheid en mate van absorptie van tacrolimus is het grootst in nuchtere toestand. De aanwezigheid van voedsel verlaagt zowel de snelheid als de mate van absorptie van tacrolimus, met het meest

uitgesproken effect bij een maaltijd met een hoog vetgehalte. Het effect van een sterk koolhydraathoudende maaltijd.

De orale biologische beschikbaarheid van <(Fantasie) naam> capsules was bij stabiele levertransplantatiepatiënten verminderd, indien het werd toegediend na inname van matig vethoudend voedsel (34% calorieën). Er werd een afname van AUC (27%) en de C_{max} (50%) waargenomen en een toename van de t_{max} (173%) in volbloed.

In een studie met stabiele niertransplantatiepatiënten die direct na een standaard continentaal ontbijt <(Fantasie) naam> capsules kregen toegediend was het effect op de biologische beschikbaarheid minder uitgesproken. Afname van de AUC (2 tot 12%) en C_{max} (15 tot 38%), en een toename van de t_{max} (38 tot 80%) in volbloed zijn waargenomen.

Gal stroming heeft geen invloed op de absorptie van <(Fantasie) naam>.

Er bestaat een sterke correlatie tussen AUC en volbloed steady state dalconcentraties. Het volgen van volbloedconcentraties geeft daarom een goed beeld van de totale systemische blootstelling.

Distributie en Eliminatie

In de mens kan de distributie van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden omschreven. In de circulatie is tacrolimus in hoge mate aan erythrocyten gebonden; hetgeen resulteert in een volbloed : plasmaconcentratie distributieverhouding van ongeveer 20 : 1. In plasma is tacrolimus in hoge mate aan eiwit gebonden (>98,8%), voornamelijk aan serumalbumine en zuur alfa-1-glycoproteïne.

Tacrolimus heeft een groot verdelingsvolume. Het steady-state distributievolume bedraagt, gebaseerd op plasmaconcentraties (in gezonde vrijwilligers) circa 1300 l, en gebaseerd op volbloedconcentraties circa 47,6 l.

Tacrolimus is een substantie met langzame klaring. In gezonde vrijwilligers bedraagt de totale lichaamsklaring (TLK), gebaseerd op volbloedconcentraties, circa 2,25 l/uur. Bij volwassen lever, nier en harttransplantatiepatiënten worden waarden van resp. 4,1 l/uur 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij pediatrie levertransplantatiepatiënten is de TLK ongeveer tweemaal hoger dan die bij volwassen levertransplantatiepatiënten. Factoren, zoals lage hematocriet en eiwitniveaus, resulterend in een hogere vrije fractie van tacrolimus, of een door corticosteroïden geïnduceerd verhoogd metabolisme kunnen verantwoordelijk zijn voor de hogere klaring in de fase na de transplantatie.

De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde vrijwilligers is de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 43 uur. Bij volwassen en pediatrie levertransplantatiepatiënten is de gemiddelde halfwaardetijd resp. 11,7 uur en 12,4 uur, vergeleken met 15,6 uur bij volwassen niertransplantatiepatiënten. De gevonden kortere halfwaardetijden bij transplantatiepatiënten is terug te voeren op een snellere klaring.

Metabolisme en biotransformatie

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever, primair door cytochroom P450-3A4.

Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn meerdere metabolieten aangetoond. Van slechts één van deze is *in vitro* immunosuppressieve activiteit gelijk aan die van tacrolimus aangetoond. De overige metabolieten hebben slechts zwakke immunosuppressieve activiteit. Slechts één van de inactieve metabolieten is in de systemische circulatie in lage concentraties aanwezig. Hierdoor dragen de metabolieten niet bij aan de farmacologische activiteiten van tacrolimus.

Excretie

Na intraveneuze en orale toediening van ^{14}C -gelabelled tacrolimus blijkt de meeste radioactiviteit met de faeces te worden uitgescheiden. Ongeveer 2 % van de radioactiviteit werd geëlimineerd in de urine. Minder dan 1 % van het onveranderde tacrolimus kan in urine en faeces worden teruggevonden hetgeen erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd voor uitscheiding. De gal is de voornaamste eliminatieroute.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies uitgevoerd met ratten en bavianen waren de nier en pancreas de primair aangedane organen. Bij ratten werden toxische effecten gevonden op de ogen en de perifere zenuwen.

Reversibele cardiotoxische effecten werden waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.

Bij ratten en konijnen werd embryofetale toxiciteit waargenomen die zich beperkte tot doses die significante toxiciteit bij de maternale dieren bewerkstelligde. In ratten werd de vrouwelijke reproductie inclusief de geboorte beïnvloed bij toxische doses en het nageslacht vertoonde een gereduceerd geboortegewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde groei.

In ratten werd een nadelig effect van tacrolimus op de mannelijke fertiliteit in de vorm van een gereduceerd aantal spermacellen en afgenomen bewegelijkheid waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

[nationaal te implementeren]

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie bijlage I – Nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantaat afstoting bij allogene lever, nier of hart transplaat ontvangers.

Behandeling van afstoting van allogene transplantaten die eerder zonder succes met andere immunosuppressieve geneesmiddelen werd behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met <(Fantasie) naam> vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegeruste medewerkers. Het geneesmiddel en eventuele wijzigingen in de immunosuppressieve therapie dienen alleen te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in immunosuppressieve therapie en behandeling van transplantatiepatiënten.

Algemene overwegingen

Onderstaande aanbevolen aanvangsdoseringen dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd. De dosering van <(Fantasie) naam> dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, waarbij tacrolimus bloedconcentraties mede in ogenschouw dienen te worden genomen (zie verder voor aanbevolen volbloed dalconcentraties).

Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regiem te worden overwogen.

<(Fantasie) naam> kan intraveneus en oraal worden toegediend. In het algemeen kan met orale toediening van <(Fantasie) naam> worden begonnen; indien noodzakelijk via een intranasale maagsonde na de inhoud van de capsules in water te hebben opgelost.

<(Fantasie) naam> wordt in de initiële postoperatieve fase doorgaans in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De <(Fantasie) naam> dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regiem variëren.

Wijze van toediening

Het concentraat dient uitsluitend na verdunning in een hiervoor geschikte vloeistof voor intraveneuze infusie te worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

Duur van de behandeling

Patiënten dienen zo spoedig mogelijk van intraveneuze op orale toediening te worden overgeschakeld. Intraveneuze behandeling mag de 7 dagen niet overschrijden.

Doseringsaanbevelingen – Levertransplantatie

Profylaxe van transplantaat afstoting – volwassenen

De aanvangsdosering van orale toediening bedraagt 0,10 - 0,20 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient circa twaalf uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,01 - 0,05 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Profylaxe van transplantaat afstoting – kinderen

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,05 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering <(Fantasie) naam> gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve co-medicatie te staken en door te gaan met <(Fantasie) naam> monotherapie. Door verbetering van de conditie van de patiënt kan na de transplantatie de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting – volwassenen en kinderen

Verhoging van de dosis <(Fantasie) naam>, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono- of polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen.

Als zich toxische verschijnselen voordoen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van <(Fantasie) naam> te worden verlaagd.

Bij conversie naar <(Fantasie) naam> dient met de aanbevolen dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

Voor conversie van patiënten van ciclosporine naar <(Fantasie) naam> wordt verwezen naar de rubriek 'Doseringsaanbevelingen bij speciale patiëntenpopulaties - alle indicaties'.

Doseringsaanbevelingen – Niertransplantatie

Profylaxe van transplantaat afstoting – volwassenen

De aanvangsdosering van orale toediening bedraagt 0,20-0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,05 - 0,10 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Profylaxe van transplantaat afstoting – kinderen

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,075 - 0,100 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering <(Fantasie) naam> gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve co-medicatie te staken, leidend tot <(Fantasie) naam> dual-therapie. Door verbetering van de conditie van de patiënt kan na de transplantatie de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen

Verhoging van de dosis <(Fantasie) naam>, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono- of polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen.

Indien zich toxische verschijnselen voordoen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van <(Fantasie) naam> te worden verlaagd.

Bij conversie van patiënten naar <(Fantasie) naam> dient met de aanbevolen dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

Voor conversie van patiënten van ciclosporine naar <(Fantasie) naam> wordt verwezen naar de rubriek 'Doseringsaanbevelingen bij speciale patiëntenpopulaties - alle indicaties'.

Doseringsaanbevelingen – Harttransplantatie

Profylaxe van transplantaat afstoting – volwassenen

<(Fantasie) naam> kan worden toegepast in combinatie met antilichaaminductie (hetgeen een vertraagde start met <(Fantasie) naam> therapie mogelijk maakt) of, in klinisch stabiele patiënten, zonder antilichaaminductie.

Na antilichaaminductie dient met een orale aanvangsdosering van 0,075 mg <(Fantasie) naam>/kg/dag te worden begonnen, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 5 dagen na de operatie te worden gestart, zodra de klinische toestand van de patiënt is gestabiliseerd. Indien de klinische toestand orale toediening niet toelaat, dient intraveneuze therapie met 0,01 tot 0,02 mg/kg/dag als een continu 24 uren infuus geïnitieerd te worden.

Een alternatieve behandelstrategie is gepubliceerd waarbij binnen 12 uur na transplantatie met de orale toediening van tacrolimus werd gestart. Deze behandeling was voorbehouden aan patiënten zonder orgaanfalen (b.v. nierfalen). Er werd een initiële tacrolimus dosis van 2 tot 4 mg per dag gebruikt in combinatie met mycophenolaat mofetil en corticosteroïden of in combinatie met sirolimus en corticosteroïden.

Profylaxe van transplantaat afstoting – kinderen

<(Fantasie) naam> is toegepast in combinatie met en zonder antilichaaminductie bij harttransplantatie bij kinderen. Bij patiënten zonder antilichaaminductie wordt een intraveneuze aanvangsdosering van 0,03-0,05 mg/kg/dag als continu 24-uurs infuus aanbevolen teneinde een volbloedconcentratie van 15-25 ng/ml te bereiken. Patiënten dienen zo spoedig als klinisch mogelijk op orale therapie te worden overgezet. De eerste orale dosis dient 0,30 mg/kg/dag te bedragen en dient 8-12 uur na staken van de intraveneuze therapie te worden gestart.

Na antilichaaminductie dient, als de toediening van <(Fantasie) naam> oraal wordt gestart, te worden begonnen met een dosering van 0,10-0,30 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds).

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering <(Fantasie) naam> gewoonlijk worden verlaagd. Door verbetering van de conditie van de patiënt kan na de transplantatie de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen

Verhoging van de dosis <(Fantasie) naam>, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono- of polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen.

Bij conversie van volwassenen naar <(Fantasie) naam> dient te worden begonnen met een orale aanvangsdosering van 0,15 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds).

Bij conversie van kinderen naar <(Fantasie) naam> dient met een orale aanvangsdosering van 0,20-0,30 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds) te worden gestart.

Voor conversie van patiënten van ciclosporine naar <(Fantasie) naam> wordt verwezen naar de rubriek 'Dosering bij speciale patiëntenpopulaties - alle indicaties'.

Doseringsaanbevelingen – Afstotingstherapie, andere transplantaten

De doseringaanbevelingen voor long, pancreas en darm transplantatie zijn gebaseerd op een beperkte hoeveelheid prospectieve data uit klinisch onderzoek. Bij longtransplantatiepatiënten is <(Fantasie) naam> met een orale aanvangsdosering van 0,10-0,15 mg/kg/dag gegeven, bij pancreastransplantatiepatiënten bedroeg de orale aanvangsdosering 0,2 mg/kg/dag en bij darm transplantatie patiënten bedroeg de orale aanvangsdosering 0,3 mg/kg/dag.

Dosering bij speciale patiëntenpopulaties – alle indicaties

Patiënten met gestoorde leverfunctie

Verlaging van de dosis kan nodig zijn bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie om de dalbloedconcentraties binnen de aanbevolen marges te houden.

Patiënten met gestoorde nierfunctie

Daar de nierfunctie geen invloed op de farmacokinetiek van tacrolimus heeft, zullen op grond hiervan geen doseringsaanpassingen noodzakelijk zijn. Echter, gezien de potentiële nefrotoxiciteit van tacrolimus wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren, inclusief seriële metingen van creatinineconcentratie, berekening van de creatinineklaring en bepaling van het urinevolume.

Kinderen

Over het algemeen hebben kinderen een 1½ -2 maal hogere dosering nodig dan volwassenen om dezelfde bloedconcentraties te bereiken.

Oudere patiënten

Op dit ogenblik zijn er geen aanwijzingen om aan te nemen dat bij oudere patiënten de dosering moet worden aangepast.

Conversie van ciclosporine

Voorzichtigheid is geboden bij de conversie van ciclosporine naar <(Fantasie) naam> gebaseerde behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.5). Behandeling met <(Fantasie) naam> kan worden gestart na overweging van de ciclosporine bloedconcentraties en de klinische conditie van de patiënt. Bij verhoogde ciclosporine concentraties dient toediening van <(Fantasie) naam> te worden uitgesteld. In praktijk wordt 12-24 uur na staken van ciclosporine met <(Fantasie) naam> therapie gestart. Na conversie dient de bloedconcentratie van ciclosporine worden gevolgd, daar de klaring van ciclosporine kan zijn veranderd.

Aanbevelingen ten aanzien van de beoogde volbloed-dalconcentraties

De dosering dient bij iedere individuele patiënt primair te worden gebaseerd op de beoordeling van klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid.

Als hulp bij de bepaling van de optimale dosering zijn er verschillende immunoassay-methoden beschikbaar om de volbloed-concentraties van tacrolimus te bepalen, waaronder een semi-geautomatiseerde 'microparticle enzyme immunoassay' (MEIA). Vergelijking van concentraties in gepubliceerde literatuur met die van klinische patiënten dient met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden ondernomen. In de huidige klinische praktijk worden volbloedconcentraties met behulp van immunoassay methoden bepaald.

Gedurende de periode na transplantatie dienen controles van de bloeddalconcentraties van tacrolimus te worden uitgevoerd. Bij orale toediening dienen de bloeddalconcentratie monsters ongeveer 12 uur na de laatste dosis, net voor de volgende dosis, te worden afgenomen. De frequentie van bloedconcentratie bepalingen dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Daar <(Fantasie) naam> een geneesmiddel is met een langzame klaring dient er rekening mee te worden gehouden dat veranderingen in bloedspiegels pas enige dagen na dosis aanpassing meetbaar zijn. Dalconcentratie bepalingen dienen in de vroege fase na transplantatie circa tweemaal per week te worden uitgevoerd, en vervolgens periodiek gedurende de onderhoudstherapie. De bloeddalconcentratie dient tevens na een aanpassing van de dosering, na overschakeling op een ander immunosuppressivum en na gelijktijdige toediening van stoffen die mogelijk de tacrolimus volbloedconcentratie kunnen veranderen (zie rubriek 4.5) wordt het volgen van de bloeddalconcentraties aangeraden.

Analyse van klinische studies duidt aan dat het merendeel van de transplantatiepatiënten met succes kan worden behandeld met tacrolimus bloeddalconcentraties beneden de 20 ng/ml. Het is noodzakelijk de klinische toestand van de patiënt in ogenschouw te nemen bij het interpreteren van de volbloedconcentraties.

In de klinische praktijk zijn de volbloed dalconcentraties in de vroege fase post transplantatie over het algemeen tussen 5-20 ng/ml bij levertransplantatiepatiënten en tussen 10-20 ng/ml bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Gedurende de onderhoudstherapie zijn bij zowel lever-, hart- als niertransplantatiepatiënten de bloedconcentraties in het algemeen tussen de 5-15 ng/ml.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor tacrolimus of andere macroliden.

Overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen [nationaal te implementeren -in het bijzonder gepolyoxyethyleerde en gehydrogeneerde ricinus olie of structureel verwante stoffen.]

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende de vroege fase post transplantatie dient controle van de volgende parameters routinematig te worden uitgevoerd: bloeddruk, ECG, neurologische- en visuele status, nuchtere bloedglucoseconcentraties, bloedwaarden elektrolyten (in het bijzonder kalium), lever- en nierfunctietesten, hematologische parameters, bloedstollingsbepalingen en plasma-eiwitbepalingen. Indien klinisch relevante afwijkingen van deze parameters worden waargenomen, dient aanpassing van het immunosuppressieve regiem te worden overwogen.

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten of andere fytotherapeutica dienen gedurende therapie met <(Fantasie) naam> te worden vermeden vanwege het risico van

interacties die tot verlaging van tacrolimus bloedspiegels en een verminderde klinische effectiviteit van tacrolimus leiden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Aangezien de bloedspiegels van tacrolimus aanzienlijk kunnen veranderen tijdens episodes van diarree wordt extra monitoren van de tacrolimus concentratie aangeraden tijdens episodes van diarree.

Gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus dient te worden vermeden en voorzichtigheid is geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die voorheen met ciclosporine zijn behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Ventriculaire- en septumhypertrofie, gerapporteerd als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen. Het merendeel van de gevallen was reversibel en betrof doorgaans kinderen met tacrolimus bloeddalconcentraties, die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen waarden. Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico op deze klinische conditie verhogen zijn onder andere het vooraf bestaan van een hartaandoening, corticosteroïdgebruik, hypertensie, nier- en/of lever dysfunctie, infecties, volumeoverbelasting en oedeem. Dergelijke risicopatiënten, en met name jonge kinderen en patiënten die een substantieel hogere dosering immunosuppressiva krijgen, dienen regelmatig gemonitord te worden gebruikmakende van procedures zoals echocardiografie, pre- en post transplantatie ECG (b.v. op maand drie en vervolgens op maand 9-12). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van <(Fantasie) naam> of overschakeling op een ander immunosuppressivum te worden overwogen. Tacrolimus kan het QT interval verlengen maar momenteel is er geen substantieel bewijs beschikbaar dat Torsades de Pointes veroorzaakt kan worden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de diagnose, of verdenking op congenitaal verlengd QT syndroom.

Er zijn meldingen van de ontwikkeling van Epstein-Barr virus (EBV) gerelateerde lymfoproliferatieve ziekten bij met <(Fantasie) naam> behandelde patiënten. Patiënten overgezet naar <(Fantasie) naam> dienen geen gelijktijdige antilymfocyten behandeling te ondergaan. Van zeer jonge (< 2 jaar) EBV-VCA- negatieve kinderen is gerapporteerd dat zij een groter risico op de ontwikkeling van een lymfoproliferatieve ziekte lopen. Daarom dient in deze patiëntengroep de status van de EBV-VCA serologie te worden vastgesteld alvorens met de <(Fantasie) naam> behandeling te beginnen. Zorgvuldige monitoring met behulp van EBV-PCR gedurende de therapie wordt aanbevolen. Een positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aanwezig zijn maar hoeft niet persé een indicatie van een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom te zijn.

Zoals met andere immunosuppressiva dient, met het oog op potentiële maligne veranderingen van de huid, blootstelling aan zon- en UV-licht beperkt te blijven door beschermende kleding te dragen en door zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken. Zoals bij andere potente immunosuppressieve middelen is het risico op secundaire kanker onbekend (zie rubriek 4.8).

Indien per ongeluk arterieel of perivascuair toegediend kan gereconstitueerd <(Fantasie) naam> concentraat voor oplossing voor infusie irritatie veroorzaken op de plaats van injectie.
[nationaal te implementeren]

<(Fantasie) naam> 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat gepolyoxyethyleerde en gehydrogeneerde ricinusolie, waarvan gemeld is dat het anafylactische reacties kan veroorzaken. Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten die eerder gepolyoxyethyleerde ricinusolie bevattende derivaten door middel van intraveneuze infusie of injectie toegediend hebben gekregen en bij patiënten met een aanleg voor het optreden van allergische reacties. Langzame infusie van gereconstitueerd <(Fantasie) naam> 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie of het profylactisch toedienen van een antihistaminicum kan het risico op anafylaxe verminderen. Er dient rekening gehouden te worden met het ethanol gehalte (638 mg per ml) van <(Fantasie) naam> 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabole interacties

Systemisch beschikbare tacrolimus wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen voor metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen (inclusief kruidengeneesmiddelen) waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van tacrolimus verhogen of verlagen. Daarom wordt aanbevolen de tacrolimus bloedconcentratie te volgen wanneer zulke substanties gelijktijdig worden gebruikt, en zo nodig de dosis tacrolimus zo aan te passen dat de bloedspiegel onveranderd blijft (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Remmers van het metabolisme

Klinisch is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat zij de tacrolimus bloedspiegels verhogen: Sterke interacties zijn waargenomen met de antimycotica ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol, het macrolide erytromycine en HIV proteaseremmers (zoals ritonavir). Gelijktijdig gebruik van deze substanties vereist in bijna alle patiënten reductie van de dosis tacrolimus.

Zwakkere interacties zijn waargenomen met clotrimazol, claritromycine, josamycine, nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil, danazol, ethinylestradiol, omeprazol en nefazodon.

Op grond van *in vitro* studies kunnen de volgende CYP3A4 remmers mogelijk het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden: bromocriptine, cortison, dapsone, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytoïne, miconazol, midazolam, nilvadipine, norethindron, kinidine, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycine.

Het gebruik van grapefruitsap dient te worden vermeden omdat hiervan bekend is dat het de bloedspiegel van tacrolimus kan verhogen.

Inductoren van het metabolisme

Klinisch is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat ze de tacrolimus bloedspiegel verlagen:

Sterke interacties zijn waargenomen met rifampicine, fenytoïne en St. Janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist in bijna alle patiënten een dosisverhoging van tacrolimus. Klinisch relevante interacties zijn ook waargenomen met fenobarbital. Van onderhoudsdoseringen met corticosteroïden is aangetoond dat ze tacrolimusbloedspiegels verlagen. Hoge doses prednisolon of methylprednisolon zoals gebruikt bij de behandeling van een acute afstotingsperiode kunnen de tacrolimusbloedspiegel zowel verhogen als verlagen.

Carbamazepine, metamizol en isoniazide kunnen in potentie de tacrolimus bloedspiegels verlagen.

Invloed van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Tacrolimus is een remmer van CYP3A4 en daarom kan bij gelijktijdige toediening van andere door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen het metabolisme van deze geneesmiddelen veranderen.

De halfwaardetijd van ciclosporine wordt verlengd bij gelijktijdig gebruik met tacrolimus. Bovendien kunnen zich synergistische/additieve nefrotoxische effecten voordoen. Daarom is gelijktijdige toediening van ciclosporine en tacrolimus gecontraïndiceerd en dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten die voorheen met ciclosporine werden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tacrolimus verhoogt de plasmaconcentratie van fenytoïne.

Aangezien tacrolimus de klaring van steroïdengebaseerde contraceptiva kan verminderen en daardoor tot een verhoogde hormoon blootstelling kan leiden, dient in verband hiermee bijzondere aandacht te worden geschonken aan de keuze van contraceptieve maatregelen.

Er is slechts een beperkte hoeveelheid kennis beschikbaar over interacties tussen tacrolimus en statines. De beschikbare gegevens suggereren dat de farmacokinetiek van statines grotendeels onveranderd blijft bij gelijktijdige toediening van tacrolimus.

Uit dierstudies blijkt dat tacrolimus de klaring van fenobarbital en antipyrine kan verminderen en daarmee de halfwaardetijd kan verhogen.

Andere interacties die tot klinisch schadelijke effecten hebben geleid

Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn (zoals b.v. met aminoglycosiden, gyraseremmers, vancomycine, cotrimoxazol, NSAID's, ganciclovir of aciclovir) kan deze effecten versterken.

Verhoogde nefrotoxiciteit is waargenomen in combinatie met amfotericine B of ibuprofen.

Daar tacrolimus in verband wordt gebracht met hyperkaliëmie of eventueel reeds aanwezige hyperkaliëmie kan verhogen, dient het gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica (b.v. amiloride, triamteren of spironolacton) te worden vermeden. Immunosuppressiva kunnen effect hebben op de reactie op vaccinatie, en vaccinatie gedurende gebruik van tacrolimus kan minder effectief blijken. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden.

Gegevens over eiwitbinding

Tacrolimus wordt uitgebreid aan plasma-eiwitten gebonden. Er dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met andere sterk plasma-eiwit gebonden geneesmiddelen (zoals b.v. NSAIDs, orale anticoagulantia of orale antidiabetica).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Uit humane gegevens blijkt dat tacrolimus de placenta kan passeren. Gelimiteerde beschikbare gegevens van transplantatiepatiënten laat, in vergelijking met andere immunosuppressiva, geen verhoogd risico op complicaties van het verloop en uitkomst van de zwangerschap bij het gebruik van tacrolimus zien. Vooralsnog zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens bekend. Gezien de noodzaak tot behandeling kan tacrolimus overwogen worden bij zwangere vrouwen indien er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de verkregen voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. In het geval bij *in utero* blootstelling wordt aangeraden de nieuwgeborene te monitoren op potentiële bijwerkingen van tacrolimus (in het bijzonder effecten op de nieren). Er is risico op vroeggeboorte (<37 weken) en tevens op hyperkalemie bij de nieuwgeborene welke echter spontaan normaliseert.

Bij ratten en konijnen veroorzaakt tacrolimus embryofoetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.3). Tacrolimus beïnvloed mannelijke fertiliteit bij ratten (zie sectie 5.3).

Borstvoeding

Humane gegevens laten zien dat tacrolimus uitgescheiden wordt in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op pasgeborenen niet kunnen worden uitgesloten, dienen vrouwen die een <(Fantasie) naam> behandeling ondergaan geen borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Het bijwerkingenprofiel van immunosuppressiva is vaak moeilijk vast te stellen ten gevolge van de onderliggende aandoening en het gebruik van meerdere medicijnen.

Veel van de hieronder weergegeven bijwerkingen zijn reversibel en/of reageren op dosisverlaging.

Orale toediening lijkt met minder bijwerkingen te zijn geassocieerd intraveneus gebruik.

De hieronder genoemde bijwerkingen zijn gerangschikt naar orgaansysteem en in aflopende volgorde frequentie van incidentie: Zeer vaak (>1/10), Vaak (>1/100, <1/10), Soms (>1/1.000, <1/100), Zelden (>1/10.000, <1/1.000) en Zeer zelden (<1/10.000, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zoals bekend bij andere krachtige immunosuppressiva, zijn patiënten die behandeld worden met tacrolimus tevens regelmatig verhoogd vatbaar voor infecties (viraal, bacterieel, fungaal, protoaal). Het verloop van reeds bestaande infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen voorkomen.

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd

Patiënten die immunosuppressive therapie ondergaan lopen een verhoogd risico op maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasmata, inclusief EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen en huidmaligniteiten zijn in verband met tacrolimus therapie gerapporteerd.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, leukopenie, thrombocytopenie, leukocytose, afwijkende rode bloedcel analyse
Soms: coagulatiestoornissen, afwijkende coagulatie en bloedings analyse, pancytopenie, neutropenie
Zelden: thrombotische thrombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische- en anafylactische reacties zijn waargenomen bij patiënten die tacrolimus gebruiken (zie rubriek 4.4).

Endocriene aandoeningen

Zelden: hirsutisme

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: hyperglycemie, diabetes mellitus, hyperkaliemie
Vaak: hypomagnesemie, hypofosfatemie, hypokaliemie, hypocalciemie, hyponatremie, hypervolemie, hyperuricemie, verminderde eetlust, anorexia, metabole acidosis, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, andere stoornissen in de electrolythuishouding
Soms: dehydratie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie, hypoglycemie

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slapeloosheid
Vaak: symptomen van angst, verwardheid en desoriëntatie, depressie, depressieve gevoelens, stemmingsafwijkingen en stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, geestelijke gestoordheid
Soms: psychische gestoordheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: tremor, hoofdpijn
Vaak: convulsies, verminderd bewustzijn, sensibiliteit- en gevoelsstoornissen, perifere neuropathie, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, zenuwstelselaandoeningen
Soms: coma, hersenbloedingen en beroertes, verlamming en parese, encefalopathie, spraak- en taalstoornissen, amnesie
Zelden: hypertonie
Zeer zelden: myasthenie

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien, fotofobie, oogaandoeningen
Soms: cataract
Zelden: blindheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: oorsuizen
Soms: gehoorsverlies
Zelden: neuropsensorisch gehoorsverlies
Zeer zelden: doofheid

Hartaandoeningen

Vaak: ischemische coronaire arterie aandoeningen, tachycardie

Soms: ventriculaire arritmie en hartstilstand, hartfalen, cardiomyopathien, ventriculaire hypertrofie, supraventriculaire arritmie, hartkloppingen, abnormaal ECG, abnormale pols en hartslag
Zelden: pericardiale effusie
Zeer zelden: abnormaal echocardiogram

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypertensie
Vaak: bloedingen, thromboembolische en ischemische voorvallen, perifeer vasculaire aandoeningen, vasculair hypotensieve aandoeningen
Soms: infarct, diep veneuze trombose in het been, shock

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe, parenchymale long afwijkingen, pleurale effusie, faryngitis, hoesten, neusverstopping en ontstekingen
Soms: ademhalingsstoornissen, ademhalingswegstoornissen, astma
Zelden: acute respiratoire distress syndroom

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid
Vaak: ontstekingsreacties van het maagdarmstelsel, gastrointestinale ulceratie en perforatie, gastrointestinale bloedingen, stomatitis en zweervorming, ascites, braken, gastrointestinale en abdominale pijn, tekenen en symptomen van slechte spijsvertering, constipatie, flatulentie, opzwellen en vergroting, zachte ontlasting, maagdarm klachten
Soms: adynamische ileus, peritonitis, acute en chronische pancreatitis, verhoogd bloedamylase, gastro-oesofageale reflux ziekte, verstoorde maaglediging
Zelden: onvolledige ileus, pseudocysten in de pancreas

Lever- en galaandoeningen

Vaak: lever enzym en functie afwijkingen, galstuwings en geelzucht, hepatocellulaire schade en hepatitis, galgangontsteking
Zelden: trombose van de leverarterie, vena-occlusieve leverziekte
Zeer zelden: leverfalen, galgang stenose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritis, uitslag, alopecia, acne, toenemend zweten
Soms: dermatitis, lichtovergevoeligheid
Zelden: toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)
Zeer zelden: syndroom van Stevens-Johnson

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: gewrichtspijn, spierkrampen, pijn in de ledematen, rugpijn
Soms: gewrichtsklachten

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: nierfunctiestoornissen
Vaak: nierfalen, acuut nierfalen, oligurie, tubulair necrose, toxische nefropathie, problemen met urineren, blaas en urethra symptomen
Soms: anurie, hemolitisch uremisch syndroom
Zeer zelden: nefropathie, hemoragische cystitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: pijnlijke menstruatie en uterine bloedingen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:	asthenie, koorts, oedeem, pijn en onbehagen, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, gewichts toename, verstoorde gewaarwording van de lichaamstemperatuur
Soms:	multi-orgaanfalen, griepachtige verschijnselen, temperatuur intolerantie, gewaarwording van een drukkend gevoel op de borst, zenuwachtig gevoel, abnormaal gevoel, verhoogd lactaat dehydrogenase in het bloed, gewichtsafname
Zelden:	dostig, vallen, strakke borstkas, verminderde mobiliteit, zweren
Zeer zelden:	toename vetweefsel

Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Vaak:	primaire transplantaat dysfunctie
-------	-----------------------------------

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering. In een enkele gevallen is melding gemaakt van accidentele overdosering waarbij de volgende verschijnselen werden waargenomen: tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie, verhoogde BUN en verhoogde serumcreatinine concentraties en verhoogde alanineaminotransferase concentraties.

Een specifiek antidotum voor <(Fantasie) naam> therapie is niet beschikbaar. Indien overdosering wordt vastgesteld, dienen algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen te worden uitgevoerd.

Gebaseerd op het hoge moleculaire gewicht, de matige water-oplosbaarheid en sterke erythrocyten en plasma-eiwit binding is het niet te verwachten dat tacrolimus dialyseerbaar is. Bij patiënten met zeer hoge tacrolimus plasma concentraties werden hemofiltratie en hemodiafiltratie toegepast, waarbij de tacrolimus concentraties aanzienlijk verminderd werden. In geval van een orale intoxicatie kan maagspoelen en/of het gebruik van adsorbentia (zoals geactiveerde kool) van nut zijn als deze kort na de inname worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: macrolide immunosuppressief middel, ATC-code: L04A A05

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

De effecten van tacrolimus spelen zich op moleculair niveau waarschijnlijk af als gevolg van een binding aan een cytosolisch eiwit (FKBP12), dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de stof. Het FKBP12-tacrolimus complex wordt specifiek en competitief aan calcineurine gebonden, dat hierdoor wordt geremd leidend tot de blokkade van de calcium-afhankelijke T-cel signaaloverdracht, hetgeen de transcriptie van een specifieke set lymfokinegenen voorkomt.

Tacrolimus is een zeer krachtig immunosuppressivum, waarvan de werking in zowel *in vitro* als *in vivo* experimenten is aangetoond.

Tacrolimus remt in het bijzonder de vorming van cytotoxische lymfocyten, die voornamelijk verantwoordelijk zijn voor de afstoting van het transplantaat. Tacrolimus onderdrukt zowel de T-cel activatie en de T-helpercel afhankelijke B-cel proliferatie, als de vorming van lymfokinen (zoals interleukine -2, -3 en γ -interferon) en de expressie van de interleukine-2-receptor.

Gepubliceerde gegevens betreffende andere primaire orgaantransplantaties

<(Fantasie) naam> heeft zich ontwikkeld tot een geaccepteerde behandeling als primair immunosuppressivum na pancreas-, long- en darmtransplantatie. In gepubliceerde prospectieve studies is tacrolimus als primair immunosuppressivum bij ongeveer 175 longtransplantatiepatiënten, 475 pancreastransplantatiepatiënten en 630 darmtransplantatiepatiënten onderzocht. In zijn algemeenheid is het veiligheidsprofiel, zoals beschreven in deze gepubliceerde studies, vergelijkbaar met dat wat werd gevonden in de grote studies gedaan bij primaire lever-, nier- en harttransplantatie. De

werkzaamheid van tacrolimus zoals gevonden in de meest omvangrijke studies worden hierna per indicatie samengevat.

Longtransplantatie

Een interim analyse van een recente multicenterstudie omvat 110 patiënten die 1:1 waren gerandomiseerd op óf tacrolimus óf ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,01-0,03 mg/kg/dag en als orale toediening 0,05-0,3 mg/kg/dag. In het eerste jaar na transplantatie werd in de tacrolimusgroep in vergelijking met de ciclosporinegroep, een lagere incidentie van acute resectie episodes (11,5% vs. 22,6%) en van chronische resectie alsmede van bronchiolitis obliterans (2,86% vs. 8,57%) gevonden. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 80,8% en in de ciclosporinegroep 83% (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

In een gerandomiseerde studie werden 66 patiënten met tacrolimus behandeld en 67 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,025 mg/kg/dag en als orale toediening 0,15 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie van 10-20 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 83% en in de ciclosporinegroep 71% en de tweejaarsoverleving resp. 76% en in de ciclosporinegroep 66%. Acute resectie episodes per 100 patiëntdagen kwamen numeriek minder voor in de tacrolimusgroep (0,85 episodes) dan in de ciclosporinegroep (1,09 episodes). Bronchiolitis obliterans ontwikkelde zich in 21,7% van de patiënten in de tacrolimusgroep tegen 38,0% in de ciclosporinegroep (p=0,025). Significant meer met ciclosporine behandelde patiënten (n=13) moesten naar tacrolimus worden geconverteerd dan tacrolimus behandelde patiënten naar ciclosporine (n=2) (p=0,02) (van Keenan e.a., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

In een additionele gerandomiseerde studie in twee centra werden 26 patiënten met tacrolimus behandeld en 24 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,05 mg/kg/dag en als orale toediening 0,1-0,3 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie van 12-15 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 73,1% en in de ciclosporinegroep 79,2%. Na 6 maanden en na 1 jaar was de afwezigheid van acute resectie in de tacrolimusgroep hoger dan in de ciclosporinegroep (resp. 57,7% vs. 45,8% en 50% vs. 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

De drie studies tonen een overeenkomstige overleving, terwijl de incidentie van acute resectie numeriek lager was met tacrolimus. Tevens werd in een van de studies met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gevonden.

Pancreastransplantatie

In een multicenter studie werden 205 patiënten ingesloten die een gelijktijdige nier-pancreastransplantatie ondergingen. Zij werden gerandomiseerd over tacrolimusbehandeling (n=103) of ciclosporinebehandeling (n=102). De orale aanvangsdosering van tacrolimus bedroeg 0,2 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie van 8-15 ng/ml op dag 5 werd bereikt en van 5-10 ng/ml na 6 maanden. De pancreas overlevingskansen was na 1 jaar met tacrolimus significant hoger: 91,3% versus 74,5% met ciclosporine (p<0,0005), terwijl de overlevingskans van het niertransplantaat gelijk was in beide groepen. In totaal werden 34 patiënten van ciclosporine naar tacrolimus geconverteerd, terwijl slechts 6 tacrolimus-behandelde patiënten een andere immunosuppressieve therapie nodig hadden (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Dunnedarmtransplantatie

Gepubliceerde klinische ervaring met primair gebruik van <(Fantasie) naam> bij dunnedarmtransplantatie van een onderzoekscentrum toont de overlevingskansen van het transplantaat bij 155 patiënten (65 enkel dunnedarmtransplantatie, 75 lever en dunnedarm en 25 multiorgaan) van 75% na 1 jaar, 54% na 5 jaar en 42% na 10 jaar bij behandeling met tacrolimus en prednison. In de beginjaren bedroeg de orale tacrolimus dosis 0,3 mg/kg/dag. Er was, met het toenemen van de ervaring gedurende 11 jaar een continue verbetering van het resultaat zichtbaar. Hiertoe droegen diverse innovaties bij, zoals technieken voor het vroegtijdig opsporen van Epstein-Barr virus (EBV) en CMV infecties, beenmergboostering, het gebruik van de interleukine-2 antagonist daclizumab, lagere aanvangsdoseringen tacrolimus met als doel dalvolbloedconcentraties van 10-15 ng/ml en meer recentelijk transplantaatbestraling (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

In de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd. Na orale toediening van <(Fantasie) naam> capsules worden maximale bloedconcentraties ($C_{\max}$) van tacrolimus binnen ongeveer 1-3 uur bereikt. In sommige patiënten lijkt tacrolimus continu over een langere periode geresorbeerd te worden, hetgeen tot een relatief vlak absorptieprofiel leidt. De biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt tussen de 20% en 25%.

Bij levertransplantatiepatiënten werd bij orale toediening (0,30 mg/kg/dag), binnen gemiddeld drie dagen in de meerderheid van de patiënten steady state concentraties van <(Fantasie) naam> bereikt. In gezonde vrijwilligers is aangetoond dat <(Fantasie) naam> 0,5 mg, <(Fantasie) naam> 1 mg en <(Fantasie) naam> 5 mg capsules, hard, bioequivalent zijn wanneer een gelijke dosis wordt toegediend.

De snelheid en mate van absorptie van tacrolimus is het grootst in nuchtere toestand. De aanwezigheid van voedsel verlaagt zowel de snelheid als de mate van absorptie van tacrolimus, met het meest uitgesproken effect bij een maaltijd met een hoog vetgehalte. Het effect van een sterk koolhydraathoudende maaltijd.

De orale biologische beschikbaarheid van <(Fantasie) naam> capsules was bij stabiele levertransplantatiepatiënten verminderd, indien het werd toegediend na inname van matig vethoudend voedsel (34% calorieën). Er werd een afname van AUC (27%) en de $C_{\max}$ (50%) waargenomen en een toename van de $t_{\max}$ (173%) in volbloed.

In een studie met stabiele niertransplantatiepatiënten die direct na een standaard continentaal ontbijt <(Fantasie) naam> capsules kregen toegediend was het effect op de biologische beschikbaarheid minder uitgesproken. Afname van de AUC (2 tot 12%) en $C_{\max}$ (15 tot 38%), en een toename van de $t_{\max}$ (38 tot 80%) in volbloed zijn waargenomen.

Gal stroming heeft geen invloed op de absorptie van <(Fantasie) naam>.

Er bestaat een sterke correlatie tussen AUC en volbloed steady state dalconcentraties. Het volgen van volbloedconcentraties geeft daarom een goed beeld van de totale systemische blootstelling.

Distributie en Eliminatie

In de mens kan de distributie van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden omschreven. In de circulatie is tacrolimus in hoge mate aan erythrocyten gebonden; hetgeen resulteert in een volbloed : plasmaconcentratie distributieverhouding van ongeveer 20 : 1. In plasma is tacrolimus in hoge mate aan eiwit gebonden (>98,8%), voornamelijk aan serumalbumine en zuur alfa-1-glycoproteïne.

Tacrolimus heeft een groot verdelingsvolume. Het steady-state distributievolume bedraagt, gebaseerd op plasmaconcentraties (in gezonde vrijwilligers) circa 1300 l, en gebaseerd op volbloedconcentraties circa 47,6 l.

Tacrolimus is een substantie met langzame klaring. In gezonde vrijwilligers bedraagt de totale lichaamsklaring (TLK), gebaseerd op volbloedconcentraties, circa 2,25 l/uur. Bij volwassen lever, nier en harttransplantatiepatiënten worden waarden van resp. 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij pediatrie levertransplantatiepatiënten is de TLK ongeveer tweemaal hoger dan die bij volwassen levertransplantatiepatiënten. Factoren, zoals lage hematocriet en eiwitniveaus, resulterend in een hogere vrije fractie van tacrolimus, of een door corticosteroïden geïnduceerd verhoogd metabolisme kunnen verantwoordelijk zijn voor de hogere klaring in de fase na de transplantatie.

De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde vrijwilligers is de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 43 uur. Bij volwassen en pediatrie levertransplantatiepatiënten is de gemiddelde halfwaardetijd resp. 11,7 uur en 12,4 uur, vergeleken met 15,6 uur bij volwassen niertransplantatiepatiënten. De gevonden kortere halfwaardetijden bij transplantatiepatiënten is terug te voeren op een snellere klaring.

Metabolisme en biotransformatie

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever, primair door cytochroom P450-3A4.

Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn meerdere metabolieten aangetoond. Van slechts één van deze is *in vitro* immunosuppressieve activiteit gelijk aan die van tacrolimus aangetoond. De overige metabolieten hebben slechts zwakke immunosuppressieve activiteit. Slechts één van de inactieve metabolieten is in de systemische circulatie in lage concentraties aanwezig. Hierdoor dragen de metabolieten niet bij aan de farmacologische activiteiten van tacrolimus.

Excretie

Na intraveneuze en orale toediening van ^{14}C -gelabelled tacrolimus blijkt de meeste radioactiviteit met de faeces te worden uitgescheiden. Ongeveer 2 % van de radioactiviteit werd geëlimineerd in de urine. Minder dan 1 % van het onveranderde tacrolimus kan in urine en faeces worden teruggevonden hetgeen erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd voor uitscheiding. De gal is de voornaamste eliminatieroute.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies uitgevoerd met ratten en bavianen waren de nier en pancreas de primair aangedane organen. Bij ratten werden toxische effecten gevonden op de ogen en de perifere zenuwen. Reversibele cardiotoxische effecten werden waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.

Bij ratten en konijnen werd embryofoetale toxiciteit waargenomen die zich beperkte tot doses die significante toxiciteit bij de maternale dieren bewerkstelligde. In ratten werd de vrouwelijke reproductie inclusief de geboorte beïnvloed bij toxische doses en het nageslacht vertoonde een gereduceerd geboortegewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde groei.

In ratten werd een nadelig effect van tacrolimus op de mannelijke fertiliteit in de vorm van een gereduceerd aantal spermacellen en afgenomen bewegelijkheid waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

[nationaal te implementeren]

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie bijlage I – Nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTON 0.5 mg CAPSULES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 0,5 mg capsules, hard
[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

[nationaal te implementeren]

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie bijlage I - Nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 0.5 mg CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 0,5 mg capsules, hard
[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM VERPAKKING 0.5 mg CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 0,5 mg capsules, hard
[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTON 1 mg CAPSULES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1 mg capsules, hard
[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

[nationaal te implementeren]

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 1 mg CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1 mg capsules, hard
[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM VERPAKKING 1 mg CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1 mg capsules, hard
[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTON 5 mg CAPSULES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg capsules, hard
[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

[nationaal te implementeren]

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 5 mg CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg capsules, hard
[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie bijlage 1- Nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM VERPAKKING 5 mg CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg capsules, hard
[Zie bijlage 1 - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTON 5 mg/ml CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
[Zie bijlage 1 -Nationaal te implementeren]
Tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
[Toedieningswijze nationaal te implementeren]
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}
Na reconstitutie: [nationaal te implementeren]

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

[nationaal te implementeren]

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie bijlage I - Nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL AMPUL 5 mg/ml CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
[Zie bijlage I- nationaal te implementeren]
Tacrolimus
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor het gebruik de bijsluiters lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Lot: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

[nationaal te implementeren]

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 0,5 mg capsules, hard

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 1 mg capsules, hard

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg capsules, hard

[Zie bijlage I – nationaal te implementeren]

Tacrolimus

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is <(Fantasie) naam> en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u <(Fantasie) naam> inneemt
3. Hoe wordt <(Fantasie) naam> ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u <(Fantasie) naam>
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS <(FANTASIE) NAAM> EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

<(Fantasie) naam> is een geneesmiddel uit de groep van geneesmiddelen die immunosuppressiva wordt genoemd. Na een transplantatie (van b.v. lever, nier of hart) zal het afweersysteem van uw lichaam proberen het nieuwe orgaan af te stoten. <(Fantasie) naam> wordt gebruikt om deze afweerreactie van uw lichaam te beïnvloeden zodat het nieuwe, getransplanteerde orgaan door uw lichaam kan worden geaccepteerd.

<(Fantasie) naam> wordt vaak gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die ook het immuunsysteem onderdrukken.

<(Fantasie) naam> kan ook voorgeschreven worden voor alle opgangzijnde afstotingen van getransplanteerde lever, nier, hart of een ander orgaan of als een eerdere behandeling de afweerreactie van uw lichaam na een lever-, nier- of harttransplantatie niet voldoende kan onderdrukken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U <(FANTASIE) NAAM> INNEEMT

Neem <(Fantasie) naam> niet in

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor tacrolimus of voor één van de andere bestanddelen van <(Fantasie) naam>.
- Wanneer u allergisch (overgevoelig) bent voor een antibiotica uit de groep van de macroliden.

Wees extra voorzichtig met <(Fantasie) naam>

- U moet <(Fantasie) naam> elke dag innemen zolang u immunosuppressie nodig heeft om de afstoting van uw getrasplanteerde orgaan te voorkomen. U moet regelmatig contact houden met uw arts.
- Gedurende de periode dat u <(Fantasie) naam> gebruikt zal uw arts op gezette tijden een aantal onderzoeken uitvoeren (hieronder vallen bloed- en urine-onderzoek, onderzoek naar de werking

- van het hart, onderzoek naar uw gezichtsvermogen en neurologische testen). Deze onderzoeken zijn normaal en helpen de arts de beste dosis <(Fantasie) naam> voor u te bepalen.
- Gebruik geen kruidenmiddelen, bv Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) of andere kruidenmiddelen omdat deze middelen de werkzaamheid van <invented name>, en daarmee de dosis die u moet innemen, kunnen veranderen. Neem bij twijfel contact op met uw arts voordat u op kruiden gebaseerde middelen inneemt.
 - Wanneer u problemen met uw lever heeft of een ziekte heeft gehad die uw lever heeft aangetast, moet u dat uw arts vertellen omdat hierop de dosis van <(Fantasie) naam> mogelijk moet worden aangepast.
 - Als u langer dan één dag diarree heeft, moet u dat uw arts vertellen omdat het noodzakelijk kan zijn de dosis van <(Fantasie) naam> aan te passen.
 - In verband met het aanwezige risico op bepaalde huidgezwellen bij immunosuppressieve therapie, moet u voldoende beschermende kleding dragen en een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor gebruiken om de blootstelling aan zonlicht en UV licht te beperken.
 - Indien u vaccinaties nodig hebt, informeer dan vooraf uw arts hierover. Uw arts zal u adviseren wat u het beste kunt doen.

Gebruik <(Fantasie) naam> in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen en kruidengeneesmiddelen.

Bloedspiegels van <(Fantasie) naam> kunnen beïnvloed worden door andere medicijnen en bloedspiegels van andere medicijnen kunnen beïnvloed worden door inname van <(Fantasie) naam>. Hierdoor is mogelijk een verhoging of een verlaging van de <(Fantasie) naam> dosis noodzakelijk. In het bijzonder moet u uw arts op de hoogte stellen als u een van de volgende middelen gebruikt of recentelijk gebruikt heeft:

- antischimmelmiddelen en antibiotica, met name de zogenaamde macrolide antibiotica voor de behandeling van infecties zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, erytromycine, claritromycine, josamycine en rifampicine
- HIV-proteaseremmers zoals ritonavir
- het middel tegen maagzweren omeprazol
- middelen die hormonen bevatten met ethinylestradiol (zoals de anticonceptiepil) of danazol
- middelen die worden gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen, zoals nifedipine, nicardipine, diltiazem en verapamil
- geneesmiddelen bekend als “statines” voor de behandeling van verhoogd cholesterol en triglyceriden
- de middelen tegen vallende ziekte fenobarbital en fenytoïne
- de corticosteroïden prednisolon en methylprednisolon
- het middel tegen depressies nefazodon
- St. Janskruid (*hypericum perforatum*)

<(Fantasie) naam> mag niet samen met ciclosporine worden ingenomen.

Uw arts moet ook weten indien u kaliumsupplementen of kalium-sparende diuretica (bepaalde plaspillen zoals amiloride, triamterene, of spironolacton), bepaalde pijnstillers (zogenaamde NSAIDs, zoals ibuprofen), antistollingsmiddelen, of orale geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes gebruikt wanneer u ook <(Fantasie) naam> gebruikt.

Het gebruik van ibuprofen, amfotericine B en antivirale middelen (zoals aciclovir) kan nier- en zenuwstelsel aandoeningen verergeren indien deze middelen samen met <(Fantasie) naam> ingenomen worden.

Inname van <(Fantasie) naam> met voedsel en drank

In het algemeen dient u <(Fantasie) naam> op een lege maag en tenminste 1 uur vóór of 2 tot 3 uur ná een maaltijd innemen. Grapefruit of grapefruitsap mogen niet tegelijk met <(Fantasie) naam> worden gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u van plan bent zwanger te worden of denkt dat u zwanger bent, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u geneesmiddelen gebruikt.

<(Fantasie) naam> wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom dient u geen borstvoeding geven als u <(Fantasie) naam> gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet, gebruik geen gereedschap of machines indien u zich duizelig voelt of problemen heeft met helder zien nadat u <(Fantasie) naam> heeft gebruikt. Deze effecten worden vaker waargenomen als <(Fantasie) naam> samen met alcohol wordt gebruikt.

3. HOE WORDT <(FANTASIE) NAAM> GEBRUIKT

Volg bij gebruik van <(Fantasie) naam> nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De beginndosis van <(Fantasie) naam> ter voorkoming van afstoting van uw getransplanteerde orgaan zal worden vastgesteld door u arts en gerelateerd zijn aan uw lichaamsgewicht. De eerste dosis direct na de transplantatie zal gewoonlijk in de orde van van grootte van

0,075 – 0,30 mg per kg lichaamsgewicht per dag

zijn, afhankelijk van het getransplanteerde orgaan.

Uw dosis hangt af van uw algemene gesteldheid en van welke andere immunosuppressieve geneesmiddelen u gebruikt. Er zullen regelmatig bloedtesten bij u gedaan worden om de juiste dosis te vinden en deze van tijd tot tijd aan te passen. Gewoonlijk zal uw arts de dosis van <(Fantasie) naam> verlagen als uw toestand is gestabiliseerd. Uw dokter zal u exact vertellen hoeveel <(Fantasie) naam> capsules u moet innemen en hoe vaak.

<(Fantasie) naam> wordt tweemaal daags, gewoonlijk 's ochtends en 's avonds ingenomen. De capsules moeten in zijn geheel doorgeslikt worden met een glas water. In de verpakking zit een zakje met vochtabsorberend materiaal. Neem dit niet in.

Wat u moet doen als u meer van <(Fantasie) naam> heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u per ongeluk teveel capsules inneemt, neem dan direct contact op met uw arts, apotheker of met de eerste hulp post van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten <(Fantasie) naam> in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Indien u bent vergeten uw <(Fantasie) naam> capsules in te nemen, wacht dan tot het tijd is om de volgende dosis in te nemen, en ga daarna door op het schema zoals u dat gewend bent.

Als u stopt met inname van <(Fantasie) naam>

Het stoppen van de behandeling met <(Fantasie) naam> kan het risico op afstoting van uw getransplanteerde orgaan vergroten. Stop niet met de behandeling tenzij uw arts u dat mededeelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan <(Fantasie) naam> bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De mogelijke bijwerkingen zijn gegroepeerd in de volgende categorieën:

Bijwerkingen die 'zeer vaak' voorkomen worden waargenomen in meer dan één op de tien patiënten.

Bijwerkingen die 'vaak' voorkomen worden waargenomen in minder dan één op de tien patiënten maar meer dan één op de honderd patiënten.

Bijwerkingen die 'soms' voorkomen worden waargenomen in minder dan één op de honderd patiënten maar meer dan één op de duizend patiënten.

Bijwerkingen die 'zelden' voorkomen worden waargenomen in minder dan één op de duizend patiënten maar meer dan één op de tienduizend patiënten.

Bijwerkingen die 'zeer zelden' voorkomen worden waargenomen in minder dan één op de tienduizend patiënten.

<(Fantasie) naam> verminderd het lichaamseigen afweermechanisme zodat het getransplanteerde orgaan niet wordt afgestoten. Als gevolg daarvan zal het lichaam niet zo goed als gewoonlijk infecties kunnen bestrijden. Daarom kan u als u <(Fantasie) naam> neemt meer vatbaar zijn dan gewoonlijk voor infecties.

Ernstige effecten zijn waargenomen, inclusief allergische en anafylactische reacties. Goedaardige en kwaadaardige gezwellen zijn waargenomen doordat het immuunsysteem onderdrukt is na de behandeling met <(Fantasie) naam>.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: verlaging van het aantal bloedcellen (bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen), toename in het aantal witte bloedcellen, veranderingen van het aantal rode bloedcellen
Soms: stollingsstoornissen, verlaging van alle bloedcellen
Zelden: kleine bloedingen in de huid door bloedklontjes

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: verhoogd bloedsuiker, diabetes mellitus, verhoogd kalium in het bloed
Vaak: verminderd magnesium, fosfaat, kalium, calcium of natrium in het bloed, vochtophoping, verhoogde urinezuur of lipiden in het bloed, verminderde eetlust, toegenomen zuurgraad van het bloed, andere veranderingen in de bloedzouten
Soms: dehydratie, verlaagd eiwit of suiker in het bloed, verhoogd fosfaat in het bloed

Psychische stoornissen

Zeer vaak: moeite met slapen
Vaak: symptomen van angst, verwardheid en desoriëntatie, depressie, stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, geestelijke gestoordheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: trillen, hoofdpijn
Vaak: toeval, verminderd bewustzijn, tintelen en verdoving (soms pijnlijk) in handen en voeten, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, zenuwstelselaandoeningen
Soms: coma, hersenbloedingen, beroerte, verlamming, hersenaandoening, spraak- en taalstoornissen, geheugenproblemen
Zelden: toegenomen spierstijfheid
Zeer zelden: spierzwakte

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien, toegenomen gevoeligheid voor licht, oogaandoeningen
Soms: mat worden van de ooglenzen
Zelden: blindheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: tuitend geluid in de oren
Soms: gehoorsverlies
Zelden: doofheid

Hartaandoeningen

Vaak: verlaagde bloeddorstrooming in de hartvaten, versnelde hartslag

Soms: onregelmatige hartslag, hartstilstand, hartfalen, spierziekte van het hart, vergroting van de hartspeer, sterkere hartslag, abnormaal ECG, abnormale pols en hartslag
Zelden: toename van vocht rondom het hart
Zeer zelden: abnormaal echocardiogram

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: verhoogde bloeddruk
Vaak: bloedingen, gedeeltelijk of volledig verstopen van de bloedvaten, verlaagde bloeddruk
Soms: bloedklonten in een ader van het been, shock

Ademhalingsstelselaandoeningen

Vaak: kortademigheid, veranderingen in het longweefsel, toename van vocht rondom de longen, keelontsteking, hoesten, griepachtige verschijnselen
Soms: moeite met ademen, ademhalingswegstoornissen, astma
Zelden: acute ademnood

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid
Vaak: ontstekingen en zweren die buikpijn en diarree veroorzaken, maagbloedingen, ontstekingen en zweren in de mond, toename van vloeistof in de buik, braken, gastrointestinale pijn en buikpijn, slechte spijsvertering, verstopping, winderigheid, opzwellen, zachte ontlasting, maagklachten
Soms: afsluiting van de darm, verhoogd amylase concentratie in het bloed, oprispingen, vertraagde maaglediging
Zelden: cystenvorming in de pancreas

Lever- en galaandoeningen

Vaak: afwijking in leverenzymen en leverfunctie, het geel worden van de huid door leverproblemen, leverweefsel schade en ontsteking van de lever
Zelden: problemen met de bloeddorstrooming in de lever
Zeer zelden: leverfalen, vernauwing van de galgangen

Huidaandoeningen

Vaak: jeuk, uitslag, haaruitval, acne, toenemend zweten
Soms: dermatitis, brandend gevoel in het zonlicht
Zelden: ernstige ziekte met blaren op huid, mond, ogen en geslachtsorganen, toename beharing

Bot- en gewrichtsaandoeningen

Vaak: pijn in gewrichten, ledematen of rug, spierkrampen
Soms: gewrichtsklachten

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: nierproblemen
Vaak: onvoldoende functioneren van de nier, verminderde urineproductie, verstoorde en pijnlijke urineren
Soms: het niet kunnen plassen, pijnlijke menstruatie en abnormale menstruele bloedingen
Zeer zelden: pijnlijke urineren met bloed in de urine

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: algemene slapheid, koorts, vochtophoping in uw lichaam, pijn en onbehagen, toename van het enzym alkalische fosfatase in het bloed, gewichts toename, het gevoel dat de lichaamstemperatuur verstoord is
Soms: het falen van sommige organen, griepachtige verschijnselen, verhoogde gevoeligheid voor warmte en kou, een drukkend gevoel op de borst, zenuwachtig of abnormaal gevoel, toename van het enzym lactaat dehydrogenase in het bloed, gewichtsafname

Zelden: dorstig, vallen, het gevoel van druk op de borstkast, verminderde mobiliteit, zweren
Zeer zelden: toename vetweefsel

Aandoening van uw getransplanteerde orgaan

Vaak: niet functioneren van uw getransplanteerde orgaan

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U <(FANTASIE) NAAM>

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik <(Fantasie) naam> niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het kartonnen doosje na {afkorting gebruikt voor de vervaldatum [nationaal te implementeren]}. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

[nationaal te implementeren]

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat <(Fantasie) naam>

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet <(Fantasie) naam> er uit en de inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

Registratiehouder en fabrikant

[nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EG onder de volgende naam:

Prograf:

Oostenrijk, Cyprus, Tsjechië, Denemarken, Duitsland, Griekenland, Spanje, Finland, Frankrijk, Hongarije, Ierland, Italië, Noorwegen, Polen, Portugal, Slowakije, Slovenië, Zweden, Het Verenigd Koninkrijk.

Prograft:

België, Luxemburg, Nederland.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Prograf en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
[Zie bijlage I - Nationaal te implementeren]
Tacrolimus

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is <(Fantasie) naam> en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u <(Fantasie) naam> gebruikt
3. Hoe wordt <(Fantasie) naam> gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u <(Fantasie) naam>
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS <(FANTASIE) NAAM> EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

<(Fantasie) naam> is een geneesmiddel uit de groep van geneesmiddelen die immunosuppressiva wordt genoemd. Na een transplantatie (van b.v. lever, nier of hart) zal het afweersysteem van uw lichaam proberen het nieuwe orgaan af te stoten. <(Fantasie) naam> wordt gebruikt om deze afweerreactie van uw lichaam te beïnvloeden zodat het nieuwe, getransplanteerde orgaan door uw lichaam kan worden geaccepteerd.

<(Fantasie) naam> wordt vaak gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die ook het immuunsysteem onderdrukken.

<(Fantasie) naam> kan ook voorgeschreven worden voor alle opgangzijnde afstotingen van getransplanteerde lever, nier, hart of een ander orgaan of als een eerdere behandeling de afweerreactie van uw lichaam na een lever-, nier- of harttransplantatie niet voldoende kan onderdrukken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U <(FANTASIE) NAAM> GEBRUIKT

Gebruik <(Fantasie) naam> niet

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor tacrolimus of voor een antibioticum behorende tot de groep van de macroliden.
- Wanneer u allergisch (overgevoelig) bent voor één van de andere ingrediënten < nationaal te implementeren – in het bijzonder gepolyoxyethyleerde en gehydrogeneerde ricinusolie of verwante stoffen.>

Wees extra voorzichtig met <(Fantasie) naam>

- Gedurende de periode dat u <(Fantasie) naam> gebruikt zal uw arts op gezette tijden een aantal onderzoeken uitvoeren (hieronder vallen bloed- en urine-onderzoek, onderzoek naar de werking van het hart, onderzoek naar uw gezichtsvermogen en neurologische testen). Deze onderzoeken zijn normaal en helpen de arts de beste dosis <(Fantasie) naam> voor u te bepalen.
- Gebruik geen kruidenmiddelen, bv Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) of andere kruidenmiddelen omdat deze middelen de werkzaamheid van <invented name> en daarmee de

- dosis die u moet innemen, kunnen veranderen. Neem bij twijfel contact op met uw arts voordat u op kruiden gebaseerde middelen inneemt.
- Wanneer u problemen met uw lever heeft of een ziekte heeft gehad die uw lever heeft aangetast, moet u dat uw arts vertellen omdat hierop de dosis van <(Fantasie) naam> mogelijk moet worden aangepast.
 - Als u langer dan één dag diaree heeft, moet u dat uw arts vertellen omdat het noodzakelijk kan zijn de dosis van <(Fantasie) naam> aan te passen.
 - In verband met het aanwezige risico op bepaalde huidgezwollen bij immunosuppressieve therapie, moet u voldoende beschermende kleding dragen en een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor gebruiken om de blootstelling aan zonlicht en UV licht te beperken.
 - Indien u vaccinaties nodig hebt, informeer dan vooraf uw arts hierover. Uw arts zal u adviseren wat u het beste kunt doen.

Gebruik <(Fantasie) naam> in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen en kruidengeneesmiddelen. Bloedspiegels van <(Fantasie) naam> kunnen beïnvloed worden door andere medicijnen en bloedspiegels van andere medicijnen kunnen beïnvloed worden door inname van <(Fantasie) naam>. Hierdoor is mogelijk een verhoging of een verlaging van de <(Fantasie) naam> dosis noodzakelijk. In het bijzonder moet u uw arts op de hoogte stellen als u een van de volgende middelen gebruikt of recentelijk gebruikt heeft:

- antischimmelmiddelen en antibiotica, met name de zogenaamde macrolide antibiotica voor de behandeling van infecties zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, erytromycine, claritromycine, josamycine en rifampicine
- HIV-proteaseremmers zoals ritonavir
- het middel tegen maagzweren omeprazol
- middelen die hormonen bevatten met ethinylestradiol (zoals de anticonceptiepil) of danazol
- middelen die worden gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen, zoals nifedipine, nicardipine, diltiazem en verapamil
- geneesmiddelen bekend als “statines” voor de behandeling van verhoogd cholesterol en triglyceriden
- de middelen tegen vallende ziekte fenobarbital en fenytoïne
- de corticosteroïden prednisolon en methylprednisolon
- het middel tegen depressies nefazodon
- St. Janskruid (hypericum perforatum)

<(Fantasie) naam> mag niet samen met ciclosporine worden ingebruik.

Uw arts moet ook weten indien u kaliumsupplementen of kalium-sparende diuretica (bepaalde plaspillen zoals amiloride, triamterene of spironolacton), bepaalde pijnstillers (zogenaamde NSAIDs, zoals ibuprofen), antistollingsmiddelen, of orale geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes gebruikt wanneer u ook <(Fantasie) naam> gebruikt.

Het gebruik van ibuprofen, amfotericine B en antivirale middelen (zoals aciclovir) kan nier- en zenuwstelsel aandoeningen verergeren indien deze middelen samen met <(Fantasie) naam> ingenomen worden.

Gebruik van <(Fantasie) naam> met voedsel en drank

Grapefruit of grapefruitsap mogen niet tegelijk met <(Fantasie) naam> worden gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u van plan bent zwanger te worden of denkt dat u zwanger bent, vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u geneesmiddelen gebruikt.

<(Fantasie) naam> wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom dient u geen borstvoeding geven als u <(Fantasie) naam> gebruikt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van <(Fantasie) naam>

- <(Fantasie) naam> bevat gepolyoxyethyleerde en gehydrogeneerde ricinusolie dat in een kleine groep patiënten geleid heeft tot ernstige allergische reacties. Als u in het verleden een dergelijk probleem heeft gehad moet u uw arts daarvan op de hoogte brengen.
- Er moet rekening gehouden worden met het alcoholpercentage (638 mg per ml) van <(Fantasie) naam> 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

3. HOE WORDT <(FANTASIE) NAAM> GEBRUIKT

De beginndosis van <(Fantasie) naam> ter voorkoming van afstoting van uw getransplanteerde orgaan zal worden vastgesteld door u arts en gerelateerd zijn aan uw lichaamsgewicht. De eerste dosis direct na de transplantatie zal gewoonlijk in de orde van grootte van

0,01 – 0,10 mg per kg lichaamsgewicht per dag

zijn, afhankelijk van het getransplanteerde orgaan.

<(Fantasie) naam> dient alleen voor intraveneuze infusie gebruikt te worden na verdunning. U krijgt <(Fantasie) naam> toegediend als een continue 24-uurs infuus en nooit als een kortstondige injectie.

<(Fantasie) naam> kan lichte irritatie veroorzaken als de infusie niet direct in een ader plaatsvindt. Behandeling met <(Fantasie) naam> dient niet langer dan 7 dagen te worden voortgezet. In plaats van het infuus zal uw arts u daarna <(Fantasie) naam> capsules voorschrijven.

Uw dosis hangt af van uw algemene gesteldheid en van welke andere immunosuppressieve geneesmiddelen u gebruikt. Er zullen regelmatig bloedtesten bij u gedaan worden om de juiste dosis te vinden en deze van tijd tot tijd aan te passen.

Wat u moet doen als u meer van <(Fantasie) naam> heeft gekregen dan u zou mogen

Als u te veel <(Fantasie) naam> ontvangen heeft zal de arts uw volgende dosis aanpassen.

Als u stopt met het gebruik van <(Fantasie) naam>

Het stoppen van de behandeling met <(Fantasie) naam> kan het risico op afstoting van uw getransplanteerde orgaan vergroten. Stop niet met de behandeling tenzij uw arts u dat mededeelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan <(Fantasie) naam> bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De mogelijke bijwerkingen zijn gegroepeerd in de volgende categorieën:

Bijwerkingen die ‘zeer vaak’ voorkomen worden waargenomen in meer dan één op de tien patiënten.

Bijwerkingen die ‘vaak’ voorkomen worden waargenomen in minder dan één op de tien patiënten maar meer dan één op de honderd patiënten.

Bijwerkingen die ‘soms’ voorkomen worden waargenomen in minder dan één op de honderd patiënten maar meer dan één op de duizend patiënten.

Bijwerkingen die ‘zelden’ voorkomen worden waargenomen in minder dan één op de duizend patiënten maar meer dan één op de tienduizend patiënten.

Bijwerkingen die ‘zeer zelden’ voorkomen worden waargenomen in minder dan één op de tienduizend patiënten.

<(Fantasie) naam> vermindert het lichaamseigen afweermecanisme zodat het getransplanteerde orgaan niet wordt afgestoten. Als gevolg daarvan zal het lichaam niet zo goed als gewoonlijk infecties

kunnen bestrijden. Daarom kan u als u <(Fantasie) naam> neemt meer vatbaar zijn dan gewoonlijk voor infecties.

Ernstige effecten zijn waargenomen, inclusief allergische en anafylactische reacties. Goedaardige en kwaadaardige gezwellen zijn waargenomen doordat het immuunsysteem onderdrukt is na de behandeling met <(Fantasie) naam>.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: verlaging van het aantal bloedcellen (bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen), toename in het aantal witte bloedcellen, veranderingen van het aantal rode bloedcellen
Soms: stollingsstoornissen, verlaging van alle bloedcellen
Zelden: kleine bloedingen in de huid door bloedklontjes

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: verhoogd bloedsuiker, diabetes mellitus, verhoogd kalium in het bloed
Vaak: verminderd magnesium, fosfaat, kalium, calcium of natrium in het bloed, vochtophoping, verhoogde urinezuur of lipiden in het bloed, verminderde eetlust, toegenomen zuurgraad van het bloed, andere veranderingen in de bloedzouten
Soms: dehydratie, verlaagd eiwit of suiker in het bloed, verhoogd fosfaat in het bloed

Psychische stoornissen

Zeer vaak: moeite met slapen
Vaak: symptomen van angst, verwardheid en desoriëntatie, depressie, stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, geestelijke gestoordheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: trillen, hoofdpijn
Vaak: toeval, verminderd bewustzijn, tintelen en verdoving (soms pijnlijk) in handen en voeten, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, zenuwstelselaandoeningen
Soms: coma, hersenbloedingen, beroerte, verlamming, hersenaandoening, spraak- en taalstoornissen, geheugenproblemen
Zelden: toegenomen spierstijfheid
Zeer zelden: spierzwakte

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien, toegenomen gevoeligheid voor licht, oogaandoeningen
Soms: mat worden van de ooglens
Zelden: blindheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: tuitend geluid in de oren
Soms: gehoorsverlies
Zelden: doofheid

Hartaandoeningen

Vaak: verlaagde bloeddorstrooming in de hartvaten, versnelde hartslag
Soms: onregelmatige hartslag, hartstilstand, hartfalen, spierziekte van het hart, vergroting van de hartspier, sterkere hartslag, abnormaal ECG, abnormale pols en hartslag
Zelden: toename van vocht rondom het hart
Zeer zelden: abnormaal echocardiogram

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: verhoogde bloeddruk
Vaak: bloedingen, gedeeltelijk of volledig verstoppen van de bloedvaten, verlaagde bloeddruk
Soms: bloedklonten in een ader van het been, shock

Ademhalingsstelselaandoeningen

Vaak: kortademigheid, veranderingen in het longweefsel, toename van vocht rondom de longen, keelontsteking, hoesten, griepachtige verschijnselen
Soms: moeite met ademen, ademhalingswegstoornissen, astma
Zelden: acute ademnood

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid
Vaak: ontstekingen en zweren die buikpijn en diarree veroorzaken, maagbloedingen, ontstekingen en zweren in de mond, toename van vloeistof in de buik, braken, gastrointestinale pijn en buikpijn, slechte spijsvertering, verstopping, winderigheid, opzwellen, zachte ontlasting, maagklachten
Soms: afsluiting van de darm, verhoogd amylase concentratie in het bloed, oprispingen, vertraagde maaglediging
Zelden: cystenvorming in de pancreas

Lever- en galstelselaandoeningen

Vaak: afwijking in leverenzymen en leverfunctie, het geel worden van de huid door leverproblemen, leverweefsel schade en ontsteking van de lever
Zelden: problemen met de bloeddoorstroming in de lever
Zeer zelden: leverfalen, vernauwing van de galwegen

Huidaandoeningen

Vaak: jeuk, uitslag, haaruitval, acne, toenemend zweten
Soms: dermatitis, brandend gevoel in het zonlicht
Zelden: ernstige ziekte met blaren op huid, mond, ogen en geslachtsorganen, toename beharing

Bot- en gewrichtsaandoeningen

Vaak: pijn in gewrichten, ledematen of rug, spierkrampen
Soms: gewrichtsklachten

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: nierproblemen
Vaak: onvoldoende functioneren van de nier, verminderde urineproductie, verstoorde en pijnlijke urineren
Soms: het niet kunnen plassen, pijnlijke menstruatie en abnormale menstruele bloedingen
Zeer zelden: pijnlijke urineren met bloed in de urine

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: algemene slapheid, koorts, vochtophoping in uw lichaam, pijn en onbehagen, toename van het enzym alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename, het gevoel dat de lichaamstemperatuur verstoord is
Soms: het falen van sommige organen, griepachtige verschijnselen, verhoogde gevoeligheid voor warmte en kou, een drukkend gevoel op de borst, zenuwachtig of abnormaal gevoel, toename van het enzym lactaat dehydrogenase in het bloed, gewichtsafname
Zelden: dorstig, vallen, het gevoel van druk op de borstkast, verminderde mobiliteit, zweren
Zeer zelden: toename vetweefsel

Aandoening van uw getransplanteerde orgaan

Vaak: niet functioneren van uw getransplanteerde orgaan

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U <(FANTASIE) NAAM>

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik <(Fantasie) naam> niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het kartonnen doosje na {afkorting gebruikt voor de vervaldatum [nationaal te implementeren]}. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

[nationaal te implementeren]

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat <(Fantasie) naam>

- Het werkzaam bestanddeel is tacrolimus
- De andere bestanddelen zijn [nationaal te implementeren].

Hoe ziet <(Fantasie) naam> **er uit en de inhoud van de verpakking**

[nationaal te implementeren]

Registratiehouder en fabrikant

[nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EG onder de volgende naam:

Prograf:

Oostenrijk, Cyprus, Tsjechië, Denemarken, Duitsland, Griekenland, Spanje, Finland, Frankrijk, Hongarije, Ierland, Italië, Noorwegen, Polen, Portugal, Slowakije, Slovenië, Zweden, Het Verenigd Koninkrijk.

Prograft:

België, Luxemburg, Nederland.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}.